

Consenso de leucemia mieloide aguda en México

Luara L. Arana-Luna¹, Martha Alvarado-Ibarra^{1*}, Luis G. Silva-Michel², Adrián Morales-Maravilla³, María del C. González-Rubio¹, Lénica A. Chávez-Aguilar⁴, Ma. Fernanda Tena-Iturralde¹, Liliana Mojica-Balceras⁴, Nidia Zapata-Canto⁵, Patricia Galindo-Delgado⁶, Ma. Raquel Miranda-Madrazo¹, Alba E. Morales-Hernández⁷, Karina Silva-Vera⁸, Flavio A. Grimaldo-Gómez⁹, Álvaro Hernández-Caballero¹⁰, Ramón A. Bates-Martín^{11,12}, José L. Álvarez-Vera¹, Fredy Tepepa-Flores¹, Óscar Teomitzi-Sánchez¹, Denisse J. Fermín-Caminero¹³, José A. de la Peña-Celaya¹, Óscar Salazar-Ramírez¹⁴, Luz V. Flores-Villegas¹, Lidia V. Guerra-Alarcón¹⁵, Faustino Leyto-Cruz¹⁶, Sergio I. Inclán-Alarcón¹⁷, Andrea I. Milán-Salvaterra¹⁸, Yanet Ventura-Enríquez¹⁹, Uendy Pérez-Lozano²⁰, Pamela E. Báez-Islas²¹, Ana L. Tapia-Enríquez²², Orlando G. Palma-Moreno²³, Jocelyn Aguilar-Luévano²⁴, Arturo Espinosa-Partida²⁵, Luis F. Pérez-Jacobo²⁶, Flavio Rojas-Castillejos²⁷, Josué I. Ruiz-Contreras¹, Sergio J. Loera-Fragoso²⁸, Jesús E. Medina-Coral²⁹, Brenda L. Acosta-Maldonado⁵, Emely J. Soriano-Mercedes¹, Erick E. Saucedo-Montes⁸, Luis M. Valero-Saldana⁵, Susana G. González-Prieto¹⁰, Lorena Nava-Villegas¹, Ana K. Hernández-Colín¹, Areli E. Hernández-Alcántara⁶, Pedro A. Zárate-Rodríguez⁸, Gregorio Ignacio-Ibarra¹³, Luis A. Meillón-García¹⁷, Karla A. Espinosa-Bautista⁵, Cindy Ledesma-de la Cruz¹³, Diego M. Barbosa-Loría¹, Carolina García-Castillo³⁰, Carolina Balderas-Delgado³¹, Álvaro Cabrera-García³¹, Juan M. Pérez-Zúñiga¹, Eleazar Hernández-Ruiz¹, Atenas Villela-Peña¹, Sue Cynthia Gómez Cortés³², Hilda Romero-Rodelo³³, Katheryn B. Garzón-Velásquez⁵, Cristina Serrano-Hernández¹, Annel Martínez-Ríos³⁴, Ma. Luisa Pedraza-Solís³⁵, Jorge A. Martínez-Corone³⁶, Iris M. Narváez-Davalos¹, Alinka S. García-Camacho², Laura E. Merino-Pasaye¹, Carolina Aguilar-Andrade¹³, Juan A. Aguirre-Domínguez¹, Pedro G. Guzmán-Mera⁵, Elizabeth Delgado-de la Rosa¹, Perla E. Flores López¹, Lilia L. González-Aguirre¹, Edgar M. Ramírez-Alfaro¹, Heidi Vera-Calderón¹, Ma. Lizeth Meza-Dávalos¹, Juan Murillo-Cruz¹, Yayra M. Pichardo-Cepín³⁷ y Eva F. Ramírez-Romero³⁸

¹Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México, México; ²Servicio de Hematología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México; ³Servicio de Hematología, Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Mexico; ⁴Servicio de Hematología, Clínica Niño Jesús, Bolivia, Santa Cruz, Bolivia; ⁵Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ⁶Servicio de Hematología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex, Ciudad de México, México; ⁷Servicio de Hematología, Hospital General Zona 27, IMSS, Ciudad de México, México; ⁸Servicio de Hematología, Hospital General ISSSTE Tampico, Tamaulipas, México; ⁹Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Médicas Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México; ¹¹Hospital General Regional 25, IMSS, Ciudad de México, México; ¹²Servicio de Hematología, Hospital Regional 1.^o de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México, México; ¹³Servicio de Hematología, Hospital General Regional No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, IMSS, Ciudad de México, México; ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE, Ciudad de México, México; ¹⁵Servicio de Hematología, Grupo CREHO, Guatemala, Guatemala; ¹⁶Servicio de Hematología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México, México; ¹⁷Servicio de Hematología y Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; ¹⁸Servicio de Hematología, Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México; ¹⁹Banco de Sangre y Hematología, Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; ²⁰Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, IMSS, Puebla, Puebla, México; ²¹Servicio de Hematología, Hospital Ángeles Lomas Huixquilucan, Estado de México, México; ²²Servicio de Hematología, Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas, ISSSTE, Chihuahua, Chihuahua, México; ²³Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, UMAE, IMSS, Mérida, Yucatán, México; ²⁴Servicio de Hematología, Hospital General Regional No. 2 El Marqués IMSS, Querétaro, Querétaro, México; ²⁵Servicio de Hematología, Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México; ²⁶Servicio de Hematología, Hospital Central Norte Petróleos Mexicanos, Ciudad de México, México; ²⁷Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades de Salina Cruz Oaxaca, Oaxaca, México; ²⁸Servicio de Hematología, Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal, ISSSTE, Durango, Durango, México; ²⁹Servicio de Hematología, Hospital Dr. Cárdenas de La Vega, ISSSTE, Culiacán, Sinaloa, México; ³⁰Servicio de Hematología, Hospital Central Militar Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA), Ciudad de México, México; ³¹Servicio de Hematología, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Ixtapaluca, Estado de México, México; ³²Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México; ³³Hospital General Fray Junípero Serra ISSSTE, Tijuana, México; ³⁴Servicio de Hematología, Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México, México; ³⁵Servicio de Hematología, Hospital General Regional No. 1, ISSSTE, Morelia, Michoacán, México; ³⁶Servicio de Hematología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farias, ISSSTE, Ciudad de México, México; ³⁷Servicio de Hematología, Centro Médico Guadalupe, Moca, República Dominicana; ³⁸Servicio de Hematología, Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, Oaxaca, México

Correspondencia:

*Martha Alvarado Ibarra

E-mail: normoblasto@gmail.com

Fecha de recepción: 18-10-2021

Fecha de aceptación: 20-11-2021

DOI: 10.24875/GMM.M21000597

Gac Med Mex. 2022;158(M3):M1-M51

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de neoplasias de células hematopoyéticas de linaje mieloide que surgen de la expansión clonal de sus precursores en la médula ósea, interfiriendo con la diferenciación celular, lo que conlleva un síndrome de falla medular. La LMA es una consecuencia de cambios genéticos y epigenéticos (mutaciones puntuales, rearreglos de genes, delecciones, amplificaciones y arreglos en cambios epigenéticos que influyen en la expresión del gen) en las células hematopoyéticas precursoras que crea una clona de células anormales que son capaces de proliferar, pero no se pueden diferenciar en células hematopoyéticas maduras ni sufrir una muerte celular programada. El diagnóstico requiere más del 20% de blastos mieloides en médula ósea y ciertas anomalías citogenéticas. El tratamiento dependerá de la edad, comorbilidades y riesgo citogenético entre las más frecuentes.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide aguda. Blastos. Riesgo citogenético.

Mexican consensus in acute myeloid leukemia in Mexico

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) comprises a heterogeneous group of hematopoietic cell neoplasms of myeloid lineage that arise from the clonal expansion of their precursors in the bone marrow, interfering with cell differentiation, leading to a syndrome of bone marrow failure. AML is a consequence of genetic and epigenetic changes (point mutations, gene rearrangements, deletions, amplifications, and arrangements in epigenetic changes that influence gene expression) in hematopoietic precursor cells, which create a clone of abnormal cells that are capable of proliferating but cannot differentiate into mature hematopoietic cells or undergo programmed cell death. The diagnosis requires more than 20% myeloid blasts in the bone marrow and certain cytogenic abnormalities. Treatment will depend on age, comorbidities, and cytogenetic risk among the most frequent.

KEYWORDS: Acute myeloid leukemia. Myeloid blasts. Cytogenetic risk.

Definición, etiología, epidemiología, fisiopatología y clínica

Definición

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de neoplasias de células hematopoyéticas de linaje mieloide que surgen de la expansión clonal de sus precursores en la médula ósea (MO), interfiriendo con la diferenciación celular, lo que conlleva un síndrome de falla medular¹.

Fisiopatología

La LMA es una consecuencia de cambios genéticos y epigenéticos (mutaciones puntuales, rearreglos de genes, delecciones, amplificaciones y arreglos en cambios epigenéticos que influyen en la expresión del gen) en las células hematopoyéticas precursoras que crea una clona de células anormales que son capaces de proliferar, pero no se pueden diferenciar en

células hematopoyéticas maduras ni sufrir una muerte celular programada².

Mutaciones de genes

- Factores de transcripción: *RARA* (receptor alfa de ácido retinoico), *CBF* (factor de unión al núcleo), *CEBPA* (CCAAT/proteína alfa de unión al potenciador).
- Reguladores epigenéticos: *KMT2A* (histona-lisina N-metiltransferasa, también conocida como MLL, leucemia de linaje mixto), *TET 2* (translocación de diez-once).
- Supresores de tumores: *TP53* (proteína tumoral p53), *WT1* (gen supresor de tumores de Wilms).
- Reparación de ADN - *TP53*.
- Señalización: *NRAS* (neuroblastoma-RAS), *FLT3* (tirosina cinasa 3 relacionada con FMS).
- Metabolismo celular - *IDH* (isocitrato deshidrogenasa).

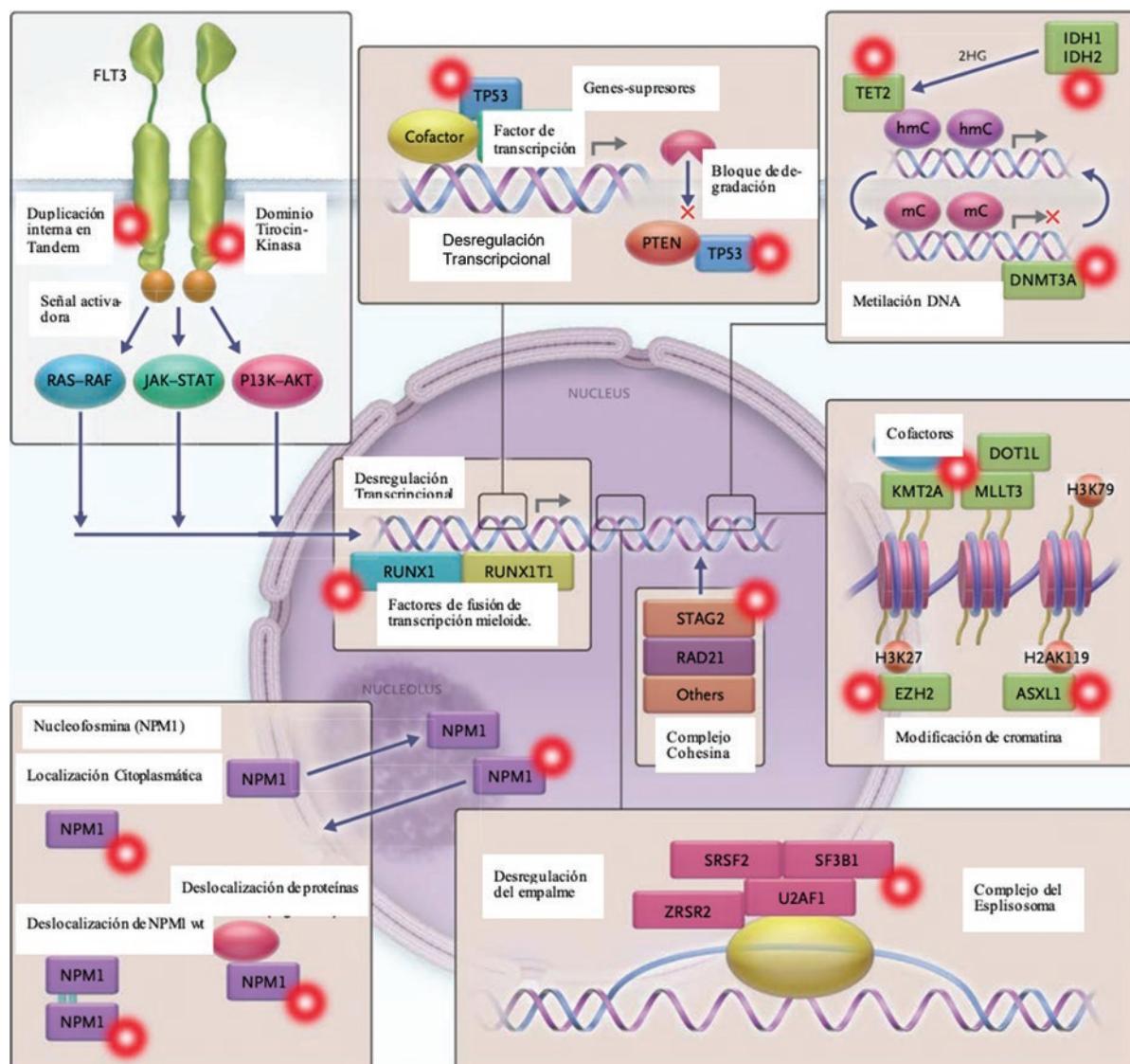


Figura 1. Ocho categorías funcionales de genes que se encuentran mutados en la leucemia mieloide aguda (adaptada de Döhner, et al., 2015⁵).

- Conjunto de nucleoproteína - *NPM1* (nucleofosmina-1) (Fig. 1) (Tabla 1)³⁻⁶.

TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS

Las translocaciones cromosómicas son comunes en la LMA. Pueden afectar a la célula por uno de dos mecanismos:

- Yuxtaposición de una unidad de transcripción intacta de un cromosoma a un elemento potenciador de un gen en otro cromosoma. Como ejemplo, en t(14;18), el gen *BCL-2* se transloca en el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH), lo que conduce a la expresión inapropiada de un producto génico normal de *BCL-2*.

- Formación de proteínas de fusión químéricas. Las translocaciones cromosómicas pueden alterar dos genes diferentes dentro de sus secuencias de codificación, lo que lleva a la creación de una proteína químérica: la t(8;21), que resulta de la formación de gen de fusión *RUNX1*, o la t(15;17), que lleva al gen de fusión *PML/RAR* alfa.

Epidemiología

Es la forma más común de leucemia aguda entre los adultos y representa la mayor cantidad de muertes anuales por leucemias en los EE.UU. Se estima que 21,450 personas serán diagnosticadas con LMA en 2019 y 10,920 pacientes morirán de la enfermedad. De acuerdo

Tabla 1. Categorías funcionales de los genes que están frecuentemente mutados en leucemia mieloide aguda (LMA)

Categoría	Genes	Rol en la leucemogénesis de la LMA
Genes mieloides de transcripción	Fusiones de factores de transcripción por rearreglos cromosómicos, así como t (8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv (16)(p13.1q22) o t (16;16) (p13.1;q22);CBFB-MYH11	Desregulación transcripcional y diferenciación hematopoyética dañada
Nucleofosmina (NPM1)	NPM1	Localización aberrante citoplasmática de NPM1 y sus proteínas de interacción
Genes supresores	TP53, WT1, PHF6	Desregulación transcripcional y degradación por los reguladores negativos (oncogenes MDM2 y PTEN)
Genes de señalización	FLT3, KIT, PTPN11, RAS	Ventaja proliferativa sobre las vías de señalización RAS-RAF, JAK-STAT y PI3k-AKT
Metilación del ADN	DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2	Desregulación de la metilación DNA y la producción de oncometabolitos
Modificadores de cromatina	ASXL1, EZH2, KMT2A	Desregulación de la modificación de cromatina y la fusión dañada de metiltransferasas
Complejo de cohesinas	STAG1, STAG2, RAD21, SMC1A, SMC3	Deterioro de la segregación cromosómica precisa y regulación transcripcional
Factores de empalme	SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2	Procesamiento de ARN desregulado y patrones de empalme aberrantes

Adaptada de Hou, et al., 2020⁶.

con la Revisión de Estadísticas del Cáncer SEER, la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 67 años; otros dos registros reportan 71 años, tres con un 54% de pacientes diagnosticados a los 65 años o más (y aproximadamente un tercio diagnosticado a los 75 años o más). Así, a medida que la población envejece, la incidencia de LMA, junto con los síndromes mielodisplásicos (SMD), parece estar aumentando.

En México, en un reporte de 525 pacientes, se reportó una edad media al diagnóstico de 47 años (rango de 14-95 años), con mayor predominio en el género masculino⁷.

A nivel mundial, la incidencia de LMA en niños reporta entre cinco y ocho casos nuevos por cada millón en menores de 15 años. La tasa anual en Ciudad de México reporta 8.18 casos por millón. Siendo la leucemia aguda promielocítica la LMA más frecuente, con una incidencia de 25.3% y con un predominio del género masculino de 57.1%⁸.

Etiología

Los factores ambientales que durante mucho tiempo se han establecido para aumentar los riesgos de SMD y LMA incluyen la exposición prolongada a los productos petroquímicos, disolventes tales como benceno, pesticidas y radiaciones ionizantes.

El SMD y LMA relacionados con la terapia (SMD y LMA secundarios) son una consecuencia bien reconocida del tratamiento del cáncer en una proporción de pacientes que reciben terapia citotóxica para tumores sólidos o neoplasias hematológicas. Los informes sugieren que el SMD y la LMA relacionados con la terapia pueden representar del 5 al 20% de los pacientes con SMD y LMA. La tasa de SMD y LMA relacionada con la terapia es mayor entre los pacientes con ciertos tumores primarios, incluido el cáncer de mama, neoplasias ginecológicas, gran parte debido a los agentes citotóxicos más leucemogénicos que se usan comúnmente en el tratamiento de estos tumores. Dos categorías bien documentadas de agentes citotóxicos asociados con el desarrollo de los SMD y LMA relacionados con la terapia son agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa⁹⁻¹¹.

La LMA se ha asociado con factores ambientales (p. ej., exposición a sustancias químicas, radiación, tabaco, quimioterapia [QT], retrovirus). En algunos pacientes, la evolución a LMA está precedida por evidencia de hematopoyesis clonal manifestada como SMD, neoplasias mieloproliferativas (NMP), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia aplásica o hematopoyesis clonal de pronóstico indeterminado. La causa de las mutaciones somáticas subyacentes se desconoce en la mayoría de los casos de LMA en adultos.

En pacientes pediátricos se ha reportado secundaria a alteraciones genéticas y patologías hematológicas subyacentes, como: anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia o síndrome de Shwachman-Diamond; el factor genético más común para desarrollarlas es la trisomía 21¹².

A la edad de 70 años, alrededor del 10% de los individuos presumiblemente normales tienen mutaciones clonales en las células hematopoyéticas. Tal «hematopoyesis clonal relacionada con la edad» pre-dispone a la adquisición de otras mutaciones. Algunos genes involucrados en el corte y empalme de ARN (*SRSF2*), la metilación del ADN (*DNMT3a*, *TET2*, *IDH 1/2*), la modificación de la cromatina (*ASXL1*) o el complejo de cohesión (*STAG2*) están asociados con el desarrollo de SMD. La ganancia posterior de mutaciones en genes que codifican factores de transcripción mieloide (*RUNX1*, *CEBPA*) o proteínas de transducción de señales (*FLT3*) conduce al desarrollo de LMA «secundaria» a SMD (s-LMA). Por el contrario, en los pacientes *de novo* la LMA a menudo tiene mutaciones en *RUNX1*, *CEBPA*, *FLT3* o *MLL*, pero no mutaciones asociadas con SMD anteriores (Fig. 2)¹³.

Las mutaciones presentes en las células hematopoyéticas al nacer son mutaciones de la línea germinal (es decir, presentes al nacer en todas las células). Las mutaciones de la línea germinal a menudo involucran a *RUNX1*, *GATA2* y *DDX41* y caracterizan los síndromes de malignidad mieloide hereditaria (HHMS). Estos frecuentemente culminan en LMA/SMD, que aunque generalmente se presenta en la infancia se puede ver en adultos que generalmente tienen < 40 años, pero ocasionalmente son mayores. La detección de mutaciones en la línea germinal de las familias es aconsejable si un miembro de la familia es un donante potencial para el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-HCT) o si un paciente tiene una mutación potencial en la línea germinal (p. ej., *RUNX1*, *GATA2* y *DDX41*), manifestaciones de órganos HHMS o una sugerente historia familiar^{14,15}.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con LMA generalmente presentan síntomas relacionados con complicaciones de citopenias (p. ej., anemia, neutropenia y trombocitopenia) que incluyen debilidad y fatiga fácil, infecciones de gravedad variable y/o hallazgos hemorrágicos, como: gingivorragia, equimosis, epistaxis o metrorragia. Las combinaciones de estos síntomas son comunes.

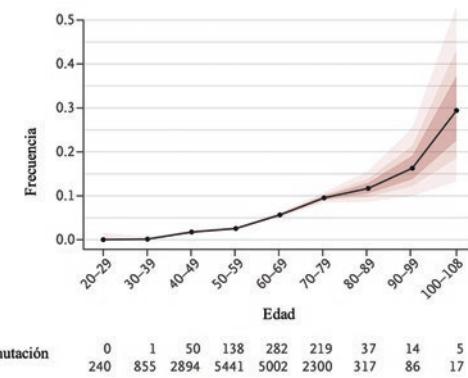


Figura 2. Prevalencia de mutaciones somáticas de acuerdo con la edad (adaptada de Jaiswal, et al., 2014¹³).

- La fatiga está presente en la mayoría de los pacientes y a menudo precede al diagnóstico durante varias semanas.
- La palidez y la debilidad son comunes y se atribuyen a la anemia.
- Infiltración gingival característica del componente monocitoide.
- Coagulación intravascular diseminada (CID) en algunas presentaciones.
- Síntomas neurológicos (secundarios a infiltración a sistema nervioso central [SNC]).
- Afectación de la piel (sarcomas mieloides) y otros tejidos.
- El dolor óseo es más frecuente en niños con LMA, aunque algunas personas describen molestias o sensibilidad en el esternón, ocasionalmente con dolor en los huesos largos. Esto puede ser especialmente grave en las extremidades inferiores, debido a la expansión de la cavidad medular por el proceso leucémico.

En general, es difícil fechar con precisión el inicio de la LMA, en parte porque las personas tienen diferentes umbrales sintomáticos para elegir buscar atención médica. Es probable que la mayoría de los pacientes hayan tenido pruebas más sutiles de afección de la MO durante semanas, o quizás meses, antes del diagnóstico. Esto a veces puede hacer que la distinción entre la leucemia *de novo* y la leucemia asociada con un trastorno hematológico previo, como un SMD, sea algo arbitraria. Como ejemplo, no es raro que un paciente presente LMA y se encuentre evidencia de un posible SMD no diagnosticado y asintomático a partir de recuentos sanguíneos obtenidos meses o años antes¹⁶.

Diagnóstico, clasificación y factores pronósticos

Diagnóstico

Con base en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 de las leucemias agudas, que define algunas entidades mediante una combinación de cambios morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos¹⁷, la evaluación diagnóstica de la LAM implica: la integración de la historia clínica; los resultados de laboratorio generales y especializados, como son los estudios citogenéticos o moleculares; la observación al microscopio óptico de la sangre periférica (SP) y/o medula ósea; o la confirmación en una biopsia de hueso o tejidos infiltrados (sarcoma mieloide) por un hematopatólogo.

El diagnóstico de LMA requiere lo siguiente^{18,19}:

- Infiltración de la MO: los blastos deben representar al menos el 20% de las células totales del aspirado de MO (de una cuenta diferencial de 500 células).
- Un diferencial con un 20% o más de blastos en la SP.
- Anormalidades genéticas: t(8;21), inv(16) o t(15;17) que se consideran diagnósticos de LMA sin tener en cuenta el recuento de blastos.

– Sarcoma mieloide confirmado por inmunohistoquímica.

Las células leucémicas (blastos) deben ser de origen mieloide, como lo demuestra la presencia de cuerpos de Auer, positividad citoquímica para mieloperoxidasa (MPO) o la presencia de suficientes marcadores mieloides/monocíticos reconocidos por citometría de flujo (CMF) en medula ósea, SP o inmunohistoquímica en la biopsia de hueso (Tabla 2)²⁰⁻²².

Clasificación

Realizar una clasificación precisa de las LMA es necesario para definir un pronóstico preciso en los pacientes y tomar decisiones terapéuticas adecuadas.

Entre 1976 y 1999 se reunió un grupo de hematólogos de Francia, EE.UU. y el Reino Unido para proponer una clasificación de las leucemias, conocida como clasificación FAB (*French American British*)²³ y posteriormente aceptada a nivel mundial. A partir de 2001, la OMS ha convocado a grupos de expertos para realizar la clasificación de las neoplasias hematológicas y su última actualización fue publicada en 2016.

En la tabla 3 se enlistan los subtipos de LMA definidos en la clasificación FAB y en la tabla 4 la clasificación vigente por la OMS (2016) (Fig. 3)^{20,24}.

Tabla 2. Resumen de pruebas de laboratorio iniciales para diagnóstico

Prueba	Muestra	Estudios iniciales necesarios	Complementarios en algunos casos
AMO	MO	Morfológico	
Citometría de flujo	MO o SP	Marcadores mieloides y/o monocíticos	
BAMO	Biopsia de hueso	Morfológico IHQ	
FISH	MO	PML-RARA (si se sospecha)	
Molecular – Citogenéticos – Secuenciación	MO SP	FLT3-ITD NPM1 CEBPA RUNX1 PML-RARA RUNX1-RUNXT o CBFB-MYH11 si el CBF BCR/ABL	IDH1, IDH2, TET2, WT1, DNMT3A, y/o TP53 para pronóstico y terapia dirigida f
Punción lumbar	LCR	Cuenta celular Citología	Citometría de flujo
Otros estudios	SP	Perfil hemostático	TP, TTPa, Fg si se sospecha CID en caso de LPM
Biopsia de tejidos, si hay involucro extramedular	Tejidos	Morfológico IHQ	Cariotipo o FISH en tejidos

AMO: ; MO: medula ósea; SP: sangre periférica; BAMO: ; LCR: líquido cefalorraquídeo; IHQ: inmunohistoquímica, FISH: hibridación fluorescente; TP: tiempo de trombina; TTPa: tiempo

Adaptada de De Haas, et al., 2019²⁰.

Factores pronósticos

Existen varios hallazgos clínicos que pueden ayudar a predecir la probabilidad de lograr una remisión completa (RC) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con LMA. Algunos autores dividen estos factores de riesgo en diferentes etapas, como son: el pretratamiento, factores asociados a la

mortalidad relacionada con el tratamiento, factores asociados a resistencia y factores posteriores al tratamiento.

PRETRATAMIENTO

- Estado funcional (ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] PS): se ha documentado en pacientes con pobre estado funcional (ECOG PS >2) menor sobrevida global²⁵.
- Edad: el corte de edad de 60-65 años es usualmente el punto de corte en el diseño de los ensayos clínicos y en la práctica convencional para seleccionar la terapéutica apropiada. Encontrándose actualmente múltiples publicaciones que demuestran la necesidad de ofrecer tratamientos capaces de inducir RC a este, independientemente de la edad²⁶. Mientras que otros estudios demuestran que en pacientes > 55 años se observan menores tasas de RC, sobrevida libre de enfermedad y mayores tasas de recaída²⁶.
- Deshidrogenasa láctica: encontrada como factor de mal pronóstico en la LMA, influyendo sus cifras iniciales en la sobrevida global²⁶.

Tabla 3. Clasificación French American British (FAB) de la leucemia mieloide aguda

M0. Leucemia mieloide aguda sin diferenciación
M1. Leucemia mieloide aguda con diferenciación mínima
M2. Leucemia mieloide aguda con diferenciación
M3. Leucemia promielocítica aguda hipergranular o típica
M3v. Leucemia promielocítica aguda hipogranular o variante
M4. Leucemia mielomonocítica aguda
M4v. Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5. Leucemia monocítica aguda
M6. Eritroleucemia
M7. Leucemia megacariocítica aguda

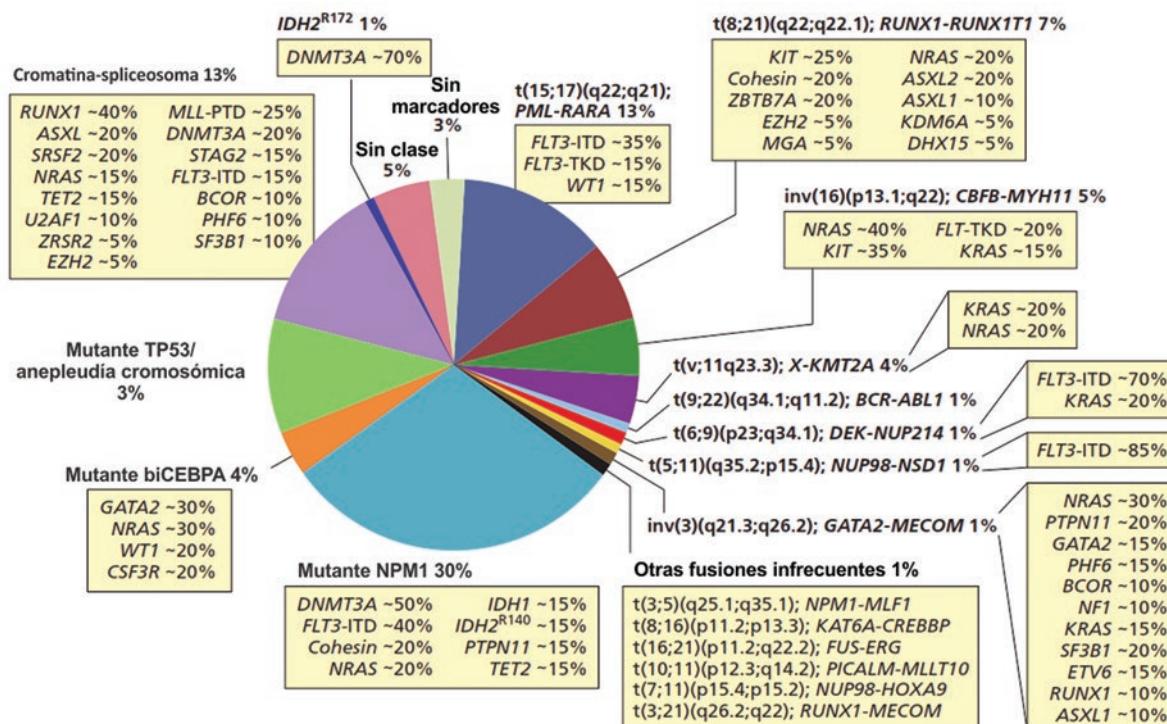


Figura 3. Clases moleculares de leucemia mieloide aguda y mutaciones genéticas concurrentes en pacientes adultos de hasta 65 años (adaptada de Döhner, et al., 2017²⁴).

Tabla 4. Clasificación de la leucemia mieloide aguda (Organización Mundial de la Salud, 2016)

– Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes
– Leucemia mieloide aguda con t (8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
– Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes
– Leucemia mieloide aguda con inv (16)(p13.1q22) o t (16;16) (p13.1;q22); CBFβ-MYH11
– Leucemia promielocítica aguda con PML-RARA
– Leucemia mieloide aguda con t (9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A-MLLT3
– Leucemia mieloide aguda con t (6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
– Leucemia mieloide aguda con inv (3)(q21.3q26.2) o t (3;3) (q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
– Leucemia mieloide aguda (megacarioblástica) con t (1;22) (p13.3;q13.1); RBM15-MKL1
– Leucemia mieloide aguda con BCR-ABL1
– Leucemia mieloide aguda con mutaciones genéticas
– Leucemia mieloide aguda con NPM1 mutado
– Leucemia mieloide aguda con mutación bialélica de CEBPA
– Leucemia mieloide aguda con RUNX1 mutado
– Leucemia mieloide aguda relacionada con cambios mielodisplásicos
– Neoplasias mieloideas relacionadas con tratamiento
– Leucemia mieloide aguda sin otra especificación
– Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación
– Leucemia mieloide aguda sin maduración
– Leucemia mieloide aguda con maduración
– Leucemia mielomonocítica aguda
– Leucemia aguda monoblástica y monocítica
– Leucemia eritroide pura
– Leucemia megacarioblástica aguda
– Leucemia basofílica aguda
– Panmielosis aguda con mielofibrosis
– Sarcoma mieloide
– Proliferaciones mieloideas asociadas con el síndrome de Down
– Mielopoyesis anormal transitoria asociada con el síndrome de Down
– Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down

– Leucemia mieloide secundaria: es un factor de riesgo independiente de reducción en tasas de respuesta y sobrevida global^{27,28}.

FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO

Se han realizado estudios europeos y americanos en donde se muestra que las comorbilidades, el nivel educativo y el estado civil pueden influir grandemente en la mortalidad relacionada con el tratamiento, especialmente en los primeros 60 días²⁹.

FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA

Toda el área genética.

FACTORES POSTERIORES AL TRATAMIENTO

Persistencia de enfermedad mínima residual.

Se sugiere realizar la evaluación de riesgo para la estratificación del riesgo citogenético de la European leukemiaNet 2017 (Tabla 5). Así como el cálculo predictivo basado en el estudio AML96 (Tabla 6), tratamiento tras la remisión³⁰.

Factores pronósticos citogenéticos

La recomendación de la OMS para clasificar la LMA es estratificar el riesgo de los pacientes y, a partir de ello, orientar las estrategias de tratamiento adecuadas. Otras organizaciones, incluida la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), LeukemiaNet (ELN) y *European Society for Medical Oncology* (ESMO) han presentado pautas similares para estratificar el riesgo de LMA y, con base en ellas, determinar la terapia.

Existen pequeñas diferencias entre las diversas pautas sobre las anomalías citogenéticas específicas que se utilizan para estratificación del riesgo. Según las directrices de la ESMO, la LMA con t(8;21) (q22;q22.1), inv(16) (p13.1q22) o t(15;17) (q24.1;q21.2) se asocia con un pronóstico favorable, predice pronóstico intermedio, y complejo y cariotipos monosómico presagian un mal pronóstico³¹.

Las recomendaciones de la NCCN y la ELN incluyen anomalías citogenéticas adicionales en su recomendaciones: AML con t(6;9) (p23;q34.1), t (v;11q23.3), t (9;22) (q34.1;q11.2), inv (3) (q21.3q26.2), -5 o del (5q), -7, -17 y abn (17p) predice un mal pronóstico y

Tabla 5. Anomalías citogenéticas, mutaciones y su importancia pronóstica en la leucemia mieloide aguda (LMA)

Clasificación	Subtipo	Pronóstico	Citogenética asociada	Mutaciones asociadas	Otros factores pronósticos
LMA con anomalías genéticas recurrentes	LMA con t (8;21) (q22;q22.1)	Favorable	-X, -Y, del (9q)	<i>KIT, KRAS, NRAS, ASXL1/2, JAK2</i>	GB>20 x 10 ⁶ /μl, blastos CD56+
	LMA con inv (16) (p13.1q22)	Favorable	del (7q), +8, +21, +22	<i>KIT, FLT3, JAK2</i>	Edad avanzada, leucocitosis
	APL con PML-RARA hipergranular	Favorable	+8	<i>FLT3-ITD, FLT3-TKD</i>	Edad avanzada, leucocitosis, detección de transcriptos de PML-RARA posterior a la remisión
	APL con PML-RARA microgranular	Favorable	+8	<i>FLT3-ITD, FLT3-TKD</i>	Edad avanzada, leucocitosis, blastos CD2+/CD56+
	LMA con t (9;11) (p21.3;q23.3)	Intermedio	+8		Sobreexpresión MECOM
	LMA con t (6;9) (p23;q34.1)	Adverso		<i>FLT3-ITD</i>	Leucocitosis
	LMA con inv (3) (p21.3q26.2)	Adverso	del (5q), -7, cariotipo complejo, cariotipo monosómico	<i>NRAS, PTPN11, FLT3-ITD, KRAS, CBL, KIT, GATA2, RUNX1, SF3B1</i>	Mayor de 60 años, sobreexpresión de MECOM
	LMA con t (1;22) (p13.3;q13.1)	Intermedio			
LMA con mutaciones genéticas	LMA con BCR-ABL1	Adverso	-7, +8, cariotipo complejo, cariotipo monosómico	<i>NPM1, FLT3-ITD, Pérdida de IKZF1, genes con CDKN2A, delecciones críticas en IGH, genes TRG</i>	
	LMA con NPM1 mutado	Favorable	+8, del (9q)	<i>FLT3-ITD, DNMT3A, TET2, IDH1/2, KRAS/NRAS</i> Regulación positiva de genes HOX	
	LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA	Favorable	del (9q), del (11q)	<i>GATA2</i>	
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	LMA con mutación de RUNX1	Pobre	-7, del (7q), +8, +13	<i>ASXL1, KMT2A, FLT3-ITD, IDH1/2</i>	
		Pobre	del (5q), -7, del (7q), +8, del (9q), del (20q), cariotipo complejo, cariotipo monosómico	<i>U2AF1, ASXL1, TP53</i>	Cuenta baja de blastos, displasia multilinaje, sobreexpresión de MECOM
LMA relacionada con administración previa de quimioterapia o radiación		Adverso	-5, -7, t (v; 11q23.3), cariotipo complejo, cariotipo monosómico	<i>TP53, TET2, PTPN11, IDH1/2, NRAS, FLT3, RUNX1</i>	

(continúa)

Tabla 5. Anomalías citogenéticas, mutaciones y su importancia pronóstica en la leucemia mieloide aguda (LMA) (*continuación*)

Clasificación	Subtipo	Pronóstico	Citogenética asociada	Mutaciones asociadas	Otros factores pronósticos
LMA, no especificada	LMA con mínima diferenciación			<i>RUNX1, FLT3, ETV6</i>	Blastos TdT+
	Leucemia mielomonocítica aguda		t (8;16)(p11.2;q13.3)		
	Leucemia monoblástica y monocítica aguda		t (8;16)(p11.2;q13.3)		
	Leucemia eritroide pura	Adverso	-5/del (5q), -7/del (7q), cariotipo complejo, cariotipo monosómico		
	Leucemia megacarioblástica aguda	Adverso	i (12p) - asociada con tumores germinales del mediastino		
	Leucemia basofílica aguda	Adverso	t (X; 6)(p11.2;q23.3) en infantes masculinos, t (3;6) (q21;q21)		
	Panmielitis aguda con mielofibrosis	Adverso			
Sarcoma mieloide			+4, -7, +8, +11, -16, inv (16), pérdida del 5q, 16q, o 20q	<i>NPM1</i>	
Proliferaciones mieloideas asociadas con síndrome de Down	Mielopoyesis anormal transitoria		+21	<i>GATA1, JAK3</i>	
	Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down		+21, +1, +8	<i>GATA1</i>	

t(9;11) (p21.3;q23.3) predice pronóstico intermedio (Tabla 5)³¹.

También existen diferencias similares entre las diversas pautas presentes en cuanto a mutaciones que contribuyen al pronóstico.

La ELN integra características citogenéticas y moleculares de la LMA, dividiendo estos en tres grupos de riesgo pronóstico, como se ve en la tabla 6.

Tratamiento de la leucemia mieloide aguda no promielocítica

Una vez realizado el abordaje diagnóstico completo incluimos a los pacientes en dos grandes grupos para recibir tratamiento:

- Candidatos a tratamiento intensivo: menores de 65 años de edad, incluidos pacientes con mutaciones en *FLT3*; escala de ECOG 0 - < 3 y los candidatos a recibir trasplante de MO.

- Candidatos a tratamiento no intensivo: pacientes mayores de 65 años de edad, escala de ECOG > 3 puntos, presencia de mielodisplasia preexistente, no candidatos a trasplante de MO y pacientes con comorbilidades que afecten el estado funcional.

Tratamiento intensivo

Se divide en QT de inducción y terapia posterior a la remisión. Una serie de estudios previos a 1990 establecieron el esquema de QT basado en citarabina por siete días en combinación con una antraciclina por tres días (7 + 3) como el estándar para inducción en pacientes con diagnóstico de LMA *de novo*.

Los pacientes que no reciben terapia tras la remisión pueden experimentar una recaída, generalmente dentro de los seis a nueve meses.

Tabla 6. Estratificación de la European LeukemiaNet 2017 del riesgo de leucemia mieloide aguda de acuerdo con su genética

Categoría de riesgo*	Anomalía genética
Favorable	t (8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv (16)(p13.1;q22) o t (16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	<i>NPM1</i> mutado sin <i>FLT3-ITD</i> o con <i>FLT3-ITD^{low}</i>
	<i>CEBPA</i> bialélica mutada
Intermedio	<i>NPM1</i> mutado y <i>FLT3-ITD^{high}</i>
	<i>NPM1</i> tipo salvaje sin <i>FLT3-ITD</i> o con <i>FLT3-ITD^{low}</i> (sin lesiones genéticas de riesgo adverso)
	t (9;11) (p21.3; q23.3); <i>MLLT3-KMT2A[†]</i>
	Anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas
Adverso	t (6;9) (p23; q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	t (v; 11q23.3); rearreglo de <i>KMT2A</i>
	t (9;22) (q34.1; q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	inv (3)(q21.3q26.2) o t (3;3)(q21.3; q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM</i> (EVI1)–5 o del (5q); –7; –17/abn (17p)
	Cariotipo complejo [‡] , cariotipo monosómico [§]
	<i>NPM1</i> tipo salvaje y <i>FLT3-ITD^{high}</i>
	<i>RUNX1</i> mutado [¶]
	<i>ASXL1</i> mutado [¶]
	<i>TP53</i> mutado ^{**}

*El impacto pronóstico de un marcador depende del tratamiento y puede cambiar con nuevas terapias.

[†]La presencia de t (9;11) (p21.3; q23.3) tiene prioridad sobre las mutaciones genéticas de riesgo adverso raras y concurrentes.

[‡]Tres o más anomalías cromosómicas no relacionadas en ausencia de una de las translocaciones o inversiones recurrentes designadas por la Organización Mundial de la Salud, es decir, t (8; 21), inv (16) o t (16; 16), t (9; 11), t (v; 11) (q23.3), t (6; 9), inv (3) o t (3; 3); leucemia mieloide aguda (LMA) con *BCR-ABL1*.

[§]Definido por la presencia de una sola monosomía (excluyendo la pérdida de X o Y) en asociación con al menos una monosomía adicional o anomalía cromosómica estructural (excluyendo LMA con factor de unión al núcleo [*core binding factor*]).

[¶]Estos marcadores no deben usarse como un marcador de pronóstico adverso si concurren con subtipos de LMA de riesgo favorable.

^{**}Las mutaciones de *TP53* se asocian significativamente con LMA con cariotipo complejo y monosómico.

Adaptada de Döhner, et al., 2017²⁶.

El objetivo debe ser alcanzar RC sin enfermedad residual medible (MRD) al final de la inducción.

El valor de la terapia tras la remisión fue reconocido de forma temprana, partiendo del hecho de que alcanzar una RC con la QT actual no es suficiente para curar la LMA. Las opciones de terapia después de la remisión incluyen QT con dosis altas de citarabina (HiDAC), terapias dirigidas y/o trasplante de células hematopoyéticas autólogas o alogénicas para

mantener la RC y lograr una supervivencia sin enfermedad a largo plazo. El tratamiento intensivo que se administra poco después de lograr RC generalmente se describe como terapia de consolidación de remisión, mientras que la terapia más prolongada y de menor intensidad se describe como terapia de mantenimiento (que puede continuar durante meses o varios años después de lograr RC)^{25,29}.

Tratamiento no intensivo

Existen cuatro regímenes de tratamiento en este grupo de pacientes: dosis bajas de citarabina, agentes hipometilantes, combinaciones de agentes hipometilantes con citarabina e inhibidores de BCL-2.

Tratamiento en pediatría

Ante la alta tasa de recaída que presentan este grupo de pacientes, antes de plantear un tratamiento es indispensable realizar un abordaje diagnóstico y estratificación de riesgo para incluir a los pacientes en un régimen terapéutico que incluya QT multiangente, con el objetivo de lograr RC, seguidos de consolidación y pasar a la brevedad a conseguir trasplante de MO de acuerdo con el grupo de riesgo inicial, con la menor toxicidad relacionada con el tratamiento.

Los protocolos de tratamiento en pediatría actualmente incluyen terapia epigenética e inmunoterapia, los cuales han revolucionado el pronóstico de LMA en este grupo de pacientes.

Manejo de leucemia mieloide aguda en pacientes menores de 60 años

TERAPIA DE INDUCCIÓN

Riesgo citogenético favorable e intermedio

Los regímenes de inducción estándar utilizados para pacientes menores de 60 años se basan en una columna vertebral de citarabina más una antraciclina. Históricamente, en la mayoría de los ensayos de grupos cooperativos grandes la daunorubicina (DNR) ha sido la antraciclina más utilizada en dosis de 45 a 60 mg/m² al día durante tres días. Un estudio aleatorizado, fase III, llevado a cabo por el ECOG (E1900), que incluyó 330 pacientes con LMA de reciente diagnóstico menores de 60 años utilizó DNR 90 mg/m² vs. DNR 45 mg/m² por tres días; reportó un incremento

significativo en tasa de RC, del 71 vs. 57% ($p < 0.001$), observándose los mejores resultados para aquellos con un perfil citogenético favorable a intermedio y con edad menor a 50 años; en el subgrupo con citogenética desfavorable la supervivencia global (SG) fue de 10 meses para ambos brazos³².

La idarubicina (IDR), que tiene un tiempo de retención intracelular más largo, usada a dosis de 12 mg/m² diariamente durante tres días, ha tenido tasas de remisión comparables con menos pacientes que requieren terapia adicional en el día 15 para lograr la remisión.

La mayoría de los estudios que evalúan la eficacia de la DNR comparada con IDR 12 mg/m² muestran resultados similares. El estudio ALFA 9801, realizado por *The Acute Leukemia French Association*, que comparó DNR vs. IDR, no demostró superioridad de DNR 80 g/m² frente a IDR 12 mg/m²³³.

En la experiencia mexicana, un estudio retrospectivo reportó que no se observó diferencia significativa en términos de SLE con el uso de DNR o IDR como terapia de primera línea en asociación a citabina (AraC) en pacientes con LMA de reciente diagnóstico³⁴.

Las tasas de RC para pacientes de 50 años o menos han estado consistentemente en el rango del 60 al 70% en la mayoría de los ensayos de grupos cooperativos grandes de citarabina y antraciclina por infusión. Incrementar la dosis de AraC a 200 mg/m² por día extendiendo el periodo de infusión a 10 días (10 + 3) o la adición de tioguanina oral a 100 mg/m² dos veces al día en los días uno a siete no agregó ninguna mejoría en los rangos de RC del esquema 7 + 3. Otras combinaciones como fludarabina, AraC, filgrastim e IDR (FLAG-IDR [fludarabina y filgrastim-idarubicina]), que tradicionalmente se reservaban para el escenario de refractariedad o recaída, ha demostrado ser una alternativa a la QT de inducción estándar, ofreciendo resultados similares en tasas de RC y SG con mejores tasas de RC después de un solo ciclo de tratamiento³⁵.

Riesgo citogenético desfavorable

El grupo de pacientes con un perfil citogenético desfavorable representa un reto en el tratamiento, ya que la terapia estándar ofrece menores resultados comparada con el grupo de riesgo citogenético favorable a intermedio. Algunas guías internacionales sugieren la inclusión de estos pacientes a un ensayo clínico cuando son candidatos a QT intensiva. Estudios como AML-12, del grupo EORTC-GIMEMA (*European Organisation for Research and Treatment*

of Cancer - Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto), y un estudio del grupo SWOG (*Southwest Oncology Group*) sugieren regímenes basados en dosis altas de AraC de entre 2-3 g/m² cada 12 h. Esquemas como FLAG-IDR pueden ser alternativas a la terapia estándar³⁶⁻³⁸.

Estudios recientes han incorporado estrategias específicas de acuerdo con citogenética y anomalidades moleculares.

Leucemia mieloide aguda con mutaciones de FLT3

Las duplicaciones internas en tandem (ITD) de FLT3 son de las alteraciones moleculares más frecuentes en LMA, presentándose entre el 10 y 30% de los pacientes de acuerdo con la edad. Es de particular importancia su identificación en pacientes con cariotipo normal, ya que en este grupo de pacientes las mutaciones en FLT3 tienen un significativo impacto en el pronóstico³⁹.

Las mutaciones en el dominio de tirosina cinasa del gen ocurren en un 5-10% adicional. La midostaurina es un inhibidor oral de la tirosina cinasa que al ser añadida al esquema 7 + 3 ha mostrado mejoría en el pronóstico con solo un modesto incremento en la toxicidad en pacientes con una mutación FLT3^{38,40}.

Se recomienda el uso de midostaurina en la fase de inducción a la remisión a dosis de 50 mg vía oral cada 12 horas, del día 8 al 21, con lo que se alcanza un incremento en la mediana de SG (75 vs. 26 meses) y la mediana de SLE (8 vs. 3 meses)⁴⁰.

En consolidación después de la remisión se recomienda a dosis de 50 mg vía oral cada 12 horas, del día 8 al 21, en cada ciclo de consolidación en combinación con altas dosis de citarabina. Actualmente se encuentra en estudios fase II el uso de midostaurina como agente único de mantenimiento posterior a consolidación con resultados prometedores, sin embargo, al momento no se cuenta con evidencia completa ni aprobación de su uso en este contexto por parte de los organismos reguladores⁴¹.

Gemtuzumab e inhibición de CD33

El gemtuzumab ozogamicina (GO) consiste en un anticuerpo contra CD33 combinado con la toxina calicheamicin, el cual podría mejorar el pronóstico en pacientes con riesgo citogenético favorable o intermedio cuando se añade a un esquema 7 + 3 en pacientes con LMA CD33+, aunque se ha asociado a un incremento de la toxicidad⁴².

El GO fue aprobado en 2017 por la FDA (*Food and Drug Administration*) en combinación con 7 + 3 para el tratamiento de pacientes con LMA CD33+ *de novo*. Sin embargo, se observan datos relevantes en cuanto a toxicidad como reacciones asociadas a la infusión, hemorragia o teratogenicidad, siendo la más importante la hepatotoxicidad, que incluye casos severos e incluso fatales de enfermedad venooclusiva hepática. Se han empleado varias dosis y esquemas de tratamiento con resultados variables entre estudios.

TERAPIA POSTINDUCCIÓN

Después de la inducción de dosis estándar de citarabina

Para juzgar la eficacia de la terapia de inducción se debe realizar un aspirado de MO y una biopsia de 14 a 21 días después del inicio de la terapia. En pacientes que han recibido inducción de dosis estándar de citarabina y tienen una enfermedad residual significativa sin hipoplasia (definida como celularidad inferior al 20%) de la cual los blastos residuales son inferiores al 5%, terapia adicional con dosis estándar de citarabina y antraciclina o escalada a HiDAC (1.5-3 g/m² cada 12 horas durante 6 días) pueden considerarse para la reintroducción.

Para pacientes con citorreducción significativa (> 50%) y un bajo porcentaje de blastos residuales se recomienda la citarabina en dosis estándar con IDR o DNR.

Para los pacientes que tienen blastos residuales después de la inducción con dosis estándar de citarabina combinada con DNR y cladribina, se puede administrar un segundo ciclo del mismo régimen de inducción si se observa > 50% de citorreducción. Si se usó DNR (90 mg/m²) en la inducción, la dosis recomendada para la reintroducción antes de la recuperación del recuento es de 45 mg/m² no más de dos dosis. De manera similar, si se usó IDR (12 mg/m²) para la inducción, la dosis de reintroducción temprana debe limitarse a 10 mg/m² para una o dos dosis. Si la médula es hipoplásica, la selección de tratamiento adicional se difiere hasta que se pueda evaluar el estado de remisión.

Aunque la terapia de inducción exitosa elimina los signos visibles de leucemia en la médula y restaura la hematopoyesis normal en pacientes con LMA *de novo*, puede ser necesaria una terapia adicional posterior a la remisión (es decir, consolidación) para reducir las células anormales residuales a un nivel

que pueda ser contenido por vigilancia inmunitaria y dar como resultado una sobrevida más larga. La terapia más comúnmente usada son dosis altas de citarabina 3 g/m² cada 12 h en infusión de 3 h los días 1, 3 y 5. La dosis de 1 g/m² dos veces al día por 3 a 4 días durante 3 ciclos probablemente es tan efectiva como las dosis altas, independientemente del grupo citogenético descrito por el grupo austriaco-alemán. En pacientes sin un donante para trasplante el esquema CLARA, citarabina 3 g/m² día uno y citarabina 1 g/m² al día por cuatro días más, clofarabina 30 mg/m² al día por 5 días, seguido de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), informó menor incidencia de recaída, 34 vs. 46% a dos años²⁹.

Tratamiento en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva

El primer paso para abordar el manejo de pacientes no candidatos a tratamiento intensivo es definir quiénes son estos. Tradicionalmente la edad ha sido el factor determinante al momento de decidir la intensidad con que se tratará a un paciente, sin embargo, son muchos más los factores que influyen en el estatus de «no elegible» o *unfit* a un sujeto. Factores biológicos, como la edad; comorbilidades; sociales, como el estado económico; la disponibilidad de servicios médicos especializados y psicológicos, como la actitud del paciente y su familia a la enfermedad, pueden ser también, en algunas circunstancias, los elementos que conviertan a un paciente en no candidato a tratamiento intensivo⁴².

Una estrategia comúnmente empleada por otras especialidades es la utilización de escalas de valoración de estatus físico mediante la aplicación de interrogatorios o escalas de función para determinar la fragilidad del sujeto en estudio. Estas escalas, certificadas ya en diversos ámbitos, ayudan a predecir la posibilidad de complicaciones severas y mortalidad en los diversos contextos estudiados, es por ello que son ampliamente utilizadas para la toma de decisiones en la práctica clínica diaria⁴³.

En el caso específico de la LMA no solo basta con la determinación de selección de intensidad de la terapia, sino con el objetivo a alcanzar con el camino elegido, pudiendo subdividir a este grupo de pacientes en aquellos en los cuales se busca remisión con esquemas de baja agresividad y en los que solo se puede ofrecer el mejor tratamiento de soporte (BST) disponible.

Es por ello que se considerarán como pacientes no candidatos a terapia intensiva aquellos con puntuación ≥ 3 , con comorbilidades que limiten la administración de medicamentos con perfil de toxicidad alto y con otros factores que puedan limitar el acceso a atención médica al requerirse.

Esquemas convencionales para tratamiento de inducción en búsqueda de la remisión

Han sido varios los esquemas utilizados a lo largo del tiempo con el objetivo de ofrecer opciones de manejo a este grupo de pacientes, desde esquemas escalonados de QT hasta citorreducción como monoterapia. Pero a partir de la primera década de este siglo, la inclusión de nuevas opciones farmacológicas ha marcado profundamente el actuar de los clínicos. Los siguientes son los dos esquemas mayormente utilizados y sugeridos como manejo inicial.

- Dosis baja de citarabina: la citarabina es la piedra angular del tratamiento en pacientes *fit*, por lo cual su adición a los programas de manejo de los *no-fit* no es algo inusual. La dosis baja de citarabina ha demostrado lograr remisión en hasta el 18% de los pacientes, con mejoría en la SG estadísticamente significativa en estudios donde se compara con BST. Sin embargo, en estos mismos estudios los pacientes tratados con citarabina que no lograron remisión no obtuvieron este beneficio en la sobrevida⁴⁴.
- Hipometilantes como monodroga: los agentes hipometilantes, específicamente decitabina y azacitidina, son utilizados con excelentes resultados en el tratamiento de SMD de alto riesgo. Esto llevó a la determinación de que dichos medicamentos podrían tener actividad contra la LMA en pacientes añosos con un perfil de seguridad más tolerable que la QT. El primer estudio en demostrar beneficio, en el año 2015, logró llevar a remisión al 25.8% de los pacientes que recibieron azacitidina sin diferencia al compararlo con el tratamiento estándar; sin embargo, aquellos pacientes del grupo con azacitidina que lograron remisión consiguieron SG del doble (12 vs. 6 meses) comparados con los que estaban en remisión con tratamiento estándar. En nuestro país el único hipometilante disponible es la azacitidina, por lo cual es la opción terapéutica que elegir si se decide por este esquema; la dosis habitual de 75 mg/m^2 ha demostrado ser segura⁴⁵.

- Esquemas en combinación: con el avvenimiento de nuevas moléculas y mecanismos de acción más complejos llegó también un nuevo espectro de opciones de manejo, específicamente con la adición de venetoclax, un inhibidor de BCL-2 que ha sido utilizado en combinación con citarabina a dosis bajas o hipometilantes con prometedores resultados.

- Venetoclax más dosis baja de citarabina: la aparente humilde eficacia de citarabina a dosis bajas parece haberse superado al combinarla con venetoclax. En estudios fase I/II se logró remisión en el 70% de los pacientes asignados a esa rama de tratamiento, con SG a un año del 74.7%. En estudios fase III de la combinación vs. citarabina más placebo se logró una tasa de remisiones del 48 vs. 37%, respectivamente, con una disminución de 255 en el riesgo de recaída para el grupo de venetoclax^{46,47}.
- Venetoclax más hipometilante: los agentes hipometilantes han demostrado ya por sí solos tener actividad contra la enfermedad en pacientes añosos. La combinación de azacitidina y decitabina más venetoclax en estudios fase II ha logrado la obtención de tasas de remisión del 71 al 88%, respectivamente, con perfiles de seguridad parecidos a la administración de venetoclax monodroga, siendo los efectos más comunes la toxicidad hematológica y el síndrome de lisis tumoral, sin embargo, con mortalidad relacionada a estos muy baja⁴⁸.

Los pacientes no candidatos a terapia intensiva continuarán siendo un reto en la clínica diaria debido a las escasas opciones terapéuticas disponibles, sin embargo, es imperante empezar a incluirlos en esquemas como los mencionados para lograr experiencia suficiente y así mejorar su pronóstico en nuestro medio.

Trasplante y mantenimiento

Lograr la RC duradera en pacientes adultos con LMA *de novo* se ha convertido en un desafío. Si bien más del 70% de estos pacientes alcanzarán RC1 después de la QT de inducción, prácticamente todos estos pacientes recaen en una mediana de cuatro a ocho meses sin terapia citotóxica adicional⁴⁹.

Las anomalías citogenéticas previas al tratamiento correlacionan con el éxito de la inducción, la incidencia de recaída y la SG en pacientes adultos con LMA⁵⁰.

Tabla 7. Indicaciones para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en leucemia mieloide aguda (LMA)

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2020	European LeukemiaNet, 2019
En pacientes de riesgo bajo en RC1 está recomendado el uso de quimioterapia de consolidación y el autotrasplante se considera una terapia aceptable	Pacientes con LMA de riesgo citogenético favorable deben evaluarse para la consolidación con TCPH autólogo en la RC1
No existe terapia predilecta para los pacientes con LMA de riesgo intermedio en RC1. El TCPH alogénico y/o quimioterapia de consolidación se consideran de beneficio equivalente	Riesgo citogenético favorable en RC1 con EMR positiva
El TCPH se prefiere para la mayoría de los pacientes con LMA de pronóstico intermedio o desfavorable, especialmente para los menores de 60 años, cuando se tiene un donador compatible. En este grupo de pacientes el TCPH alogénico es preferible al TCPH autólogo o la quimioterapia de consolidación sola	Riesgo citogenético intermedio y alto en RC1
	Independiente del riesgo citogenético en RC2

NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RC: respuesta completa; EMR: enfermedad mínima residual.

Adaptada de Duarte, et al., 2019⁵⁴.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico después de un acondicionamiento mieloablativo (MAC) es una opción de tratamiento curativo, sin embargo, la toxicidad relacionada a este y la disponibilidad de un donador limitan su utilización. Las alternativas al trasplante alogénico incluyen la QT intensiva y el TCPH autólogo.

Los pacientes adultos con LMA (principalmente aquellos de riesgo citogenético alto e intermedio) deben ser considerados para TCPH, sin embargo, la decisión de proceder al trasplante debe individualizarse valorando factores individuales del paciente y disponibilidad de donador, entre otros^{24,51}.

Las recomendaciones internacionales actuales para el TCPH en LMA se basan en la estratificación citogenética y respuesta a la terapia de inducción (Tabla 7)^{51,52}.

La decisión del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: riesgo citogenético y molecular

Es de suma importancia desarrollar estrategias que permitan identificar al grupo de pacientes con mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad, ya que la anticipación a la recaída permite ofrecer alternativas terapéuticas oportunas⁵³.

En el estudio EORTC/GIMEMA se comparó a pacientes con LMA de riesgo citogenético bajo vs. riesgo intermedio, con donador y sin donador, reportando una SLE a cuatro años del 43% en pacientes con donador y citogenética de bajo riesgo ($n = 64$; el 73% recibió TCPH), siendo esto significativamente

mayor que la SLE del 18% ($p = 0.008$) en el grupo que no tuvo donador ($n = 94$; el 46% se sometió a TCPH).

En el ensayo MRC AML10 (*Tenth Medical Research Council Trial in Acute Myeloid Leukaemia*) se observó un beneficio significativo con el TCPH alogénico para el subgrupo de pacientes con citogenética de riesgo intermedio, pero no para aquellos con citogenética favorable o de alto riesgo. En aquel subgrupo la SLE (50 vs. 39%; $p = 0.004$) y SG (55 vs. 44%; $p = 0.02$) fueron significativamente más altas entre los grupos con donador contra los grupos sin donador.

En la actualidad los factores de riesgo moleculares complementan a los factores de riesgo citogenéticos. En el 40% de los casos que presentan un cariotipo normal se recomienda realizar pruebas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] y/o hibridación fluorescente *in situ* [FISH]) para identificar mutaciones como FLT3 (ITD, TKD), NPM1, CEBPA y MLL y así subclasicar a estos pacientes. Con esto se busca identificar a aquellos que se benefician de estrategias de tratamiento más intensivas. Por esta razón, la ELN ha propuesto una clasificación que toma en cuenta ambas técnicas (Tablas 8 y 9)⁵⁴.

Las recomendaciones de la ELN se muestran en las figuras 4 y 5.^{55,56}

Tipos de trasplante

TCPH ALOGÉNICO vs. TCPH AUTÓLOGO

El TCPH alogénico en los pacientes con LMA de riesgo citogenético y/o molecular alto es parte del tratamiento estándar en la consolidación de estos

pacientes (de acuerdo con las recomendaciones de la NCCN y la ELN)^{22,52}. En el estudio del EORTC/GIMEMA se reporta una SLE a cuatro años del 43% en los pacientes con LMA de riesgo alto sometidos a

trasplante comparado con el 18% en aquellos que no contaban con donador disponible. Sin embargo, en los pacientes con LMA de riesgo intermedio la SLE fue del 45 y 48.5%, respectivamente, sin impacto en la SG, lo que sugiere utilidad del auto-TCPH en este último escenario, principalmente en aquellos pacientes que no cuentan con un donador relacionado⁵⁷.

El beneficio de la consolidación con auto-TCPH en pacientes de riesgo intermedio (principalmente aquellos con FLT3-ITD no mutado) radica en obtener menor recurrencia sin incrementar de manera significativa la mortalidad no relacionada con recaída (MNR), comparado con la consolidación solo con QT; así como en reducir la MNR al compararse con el alo-TCPH (*hazard ratio [HR]*: 4.16, IC 9%), alo-TCPH⁵⁸ sin menor SLE o en SG (esto último solo en pacientes con *FLT3^{wt}*).

La limitación del auto-TCPH es el mayor riesgo de recaída, tanto por la ausencia del efecto de injerto contra leucemia como por la posibilidad de contaminación de la cosecha, aunque esto puede estar balanceado con una menor mortalidad relacionada con trasplante (MRT). La incorporación de marcadores moleculares como la presencia de NPM1 en ausencia de *FLT3-ITD* y la

Tabla 8. Clasificación de la European LeukemiaNet de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) en grupos pronóstico, según la citogenética y el perfil molecular

Riesgo favorable	t (8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv (16)(p13.1q22) o t (16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Cariotipo normal y mutación de NPM1 sin ITD-FLT3 Cariotipo normal y mutación de CEBPA
Riesgo intermedio-I	Cariotipo normal y mutación de NPM1 con ITD-FLT3 Cariotipo normal sin mutación de NPM1 con ITD-FLT3 Cariotipo normal sin mutación de NPM1 ni ITD-FLT3
Riesgo intermedio-II	t (9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL Otras alteraciones citogenéticas no catalogadas en el grupo de riesgo favorable o desfavorable
Riesgo adverso	inv (3)(q21q26.2) o t (3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1. t (6;9)(p23;q34); DEK-NUP214. t (v; 11)(v; q23); reordenamiento MLL -5 o del (5q); -7; abnl (17p); cariotipo complejo

Adaptada de Döhner, et al., 2010⁵².

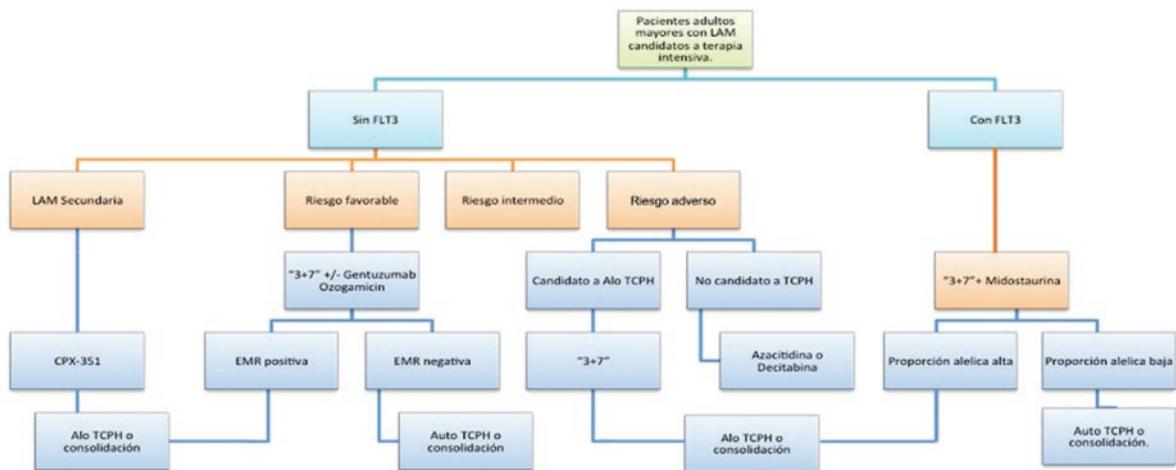
Tabla 9. Indicación de trasplante alogénico en la primera respuesta completa (RC) de una leucemia mieloide aguda (LMA) según los factores de riesgo de la enfermedad y del procedimiento

LMA		Riesgo de recaída según el tratamiento de consolidación		Mortalidad por complicaciones del trasplante asumible, según los índices de riesgo, como para favorecer la opción de alotrasplante		
Grupo de riesgo	Valoración del riesgo	QT o auto-TCPH (%)	Alo-TCPH (%)	Índice EBMT	Índice HCT-Cl	Mortalidad no relacionada con recaída (%)
Favorable	t (8;21) y leucocitos ≤ 20 inv (16)/t (16;16) Mutación bialélica CEBPA NPM1 mutado (no ITD-FLT3) 1. ^a RC temprana y EMR negativa	35-40	15-20	NI (<1)	NI (<1)	10-15
Intermedio	t (8;21) y leucocitos > 20 Citogenética normal (o con pérdida de cromosomas X e Y) Leucocitos ≤ 100 y RC temprana (post 1. ^{er} ciclo QT)	50-55	20-25	< 2	< 2	< 20-25
Adverso	Favorable o intermedio, sin RC post-1. ^{er} ciclo de QT Citogenética normal y leucocitos > 100 Anomalías citogenéticas	70-80	30-40	< 3-4	< 3-4	< 30
Muy adverso	Cariotipo monosómico Anomalías 3q26 Expresión Evi-1 aumentada	> 90	40-50	< 5	< 5	< 40

EMR: enfermedad mínima residual; NI (<1): no indicado o índice de riesgo inferior 0 o 1; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

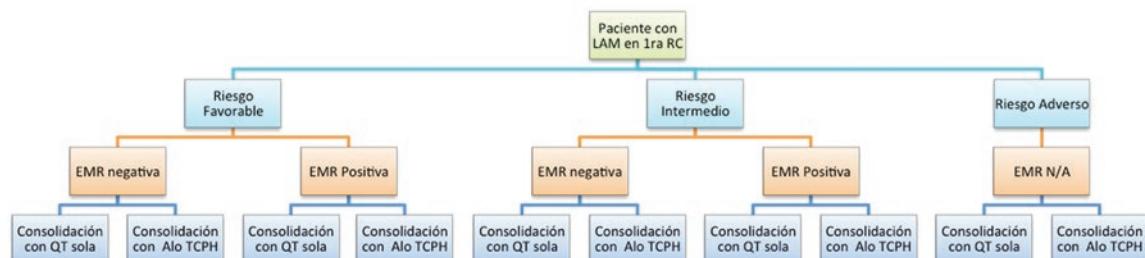
QT: quimioterapia; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; HCT-Cl: ; EMR: enfermedad mínima residual

Algoritmo de pacientes adultos mayores con LAM candidatos a tratamiento intensivo.

**Figura 4.** Algoritmo de tratamiento en leucemia mieloide aguda (LMA)*. Recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN) (adaptada de Mueller, et al., 2018; Cornelissen, et al., 2012)⁵⁵.

*Riesgo favorable, intermedio y adverso se refiere a la clasificación de la ELN. La consolidación comprende quimioterapia convencional, como altas dosis de citarabina o motoxantrona/etopósido.

Selección de pacientes con leucemia mieloide aguda en 1ra RC para Alo TCPH, con base al riesgo de recaída (Dohner et al., 2017; Schuurhuis et al., 2018), adaptado de Loke et al., 2019.

**Figura 5.** Selección de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) en primera respuesta completa (RC) para trasplante de células progenitoras alogénico (alo-TCPH), con base en el riesgo de recaída*. Recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN) (adaptada de Loke, et al.)⁵⁶. Riesgo favorable, intermedio y adverso se refiere a la clasificación de la ELN. EMR: enfermedad mínima residual; N/A: no aplica; QT: quimioterapia; RE: riesgo estimado.

enfermedad mínima residual (EMR) negativa pueden definir mejor aquellos pacientes con LMA de riesgo intermedio que se beneficien de la consolidación con auto-TCPH⁵⁹.

TCPH ALOGÉNICO VS. TCPH HAPLOIDÉNTICO

El trasplante haploidéntico se relacionaba con pobres resultados y mayores complicaciones, sin embargo, el uso de la ciclofosfamida (CY) posterior a trasplante ha demostrado una menor MNR, menos infecciones y una mejoría en SG⁶⁰.

El CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) analizó a 1,205 adultos con LMA en RC1, el 28% recibieron un TCPH con donador haploidéntico con CY postrasplante y el 72% con un donador HLA (antígeno leucocitario humano)-idéntico. En este estudio no se encontraron diferencias en SG, SLE, recaída, MNR ni enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda. Los predictores de mal pronóstico en ambos grupos fueron: mayor edad, menor Karnofsky, la EMR positiva, el riesgo citogenético y la presencia de LMA secundaria. Solo se

describió que la EICH crónica fue menor en el trasplante haploidéntico vs. HLA-ídéntico⁶¹.

El trasplante haploidéntico presenta una SG a dos años del 64.5%, SLE del 57.3%, recaída de años 19.5% y MNR del 23.3%⁶². Utilizar CPH de SP se relaciona con mejor SG comparado con CPH de MO. El uso de sangre de MO presenta menor incidencia de EICH severa, pero mayor recaída⁵⁷.

La cantidad de CPH se ha descrito como un factor relevante. Se encontró que dosis $> 4.96 \times 10^6$ tuvieron mayor SG y SLE y menor incidencia de recaída en comparación con dosis menores (36 vs. 9%; p = 0.07) con mayor EICH crónica (74 vs. 47%; p = 02). La edad también es un factor relevante, pacientes más jóvenes tienen mejor SG (69.9 vs. 59%; p = 0.043)⁶².

En el caso de la LMA secundaria, el trasplante haploidéntico es una alternativa. La SG a dos años en los pacientes con RC fue del 5y 35.3% en pacientes con enfermedad activa (p = 0.02). El 42.1% de los pacientes en RC estuvieron libres de EICH y de recaída vs. 25.6% de los que tenían enfermedad activa⁶¹.

Régimen de acondicionamiento

Se desconoce el régimen de acondicionamiento ideal para el TCPH en LMA, en la práctica clínica difiere según la institución y la experiencia. Los mejores resultados parecen ser con MAC. Los acondicionamientos no mieloablativos se pueden considerar para quienes no son candidatos a régimen mieloablativo, pero que han alcanzado una RC.

- Regímenes mieloablativos: consisten en un solo agente o combinación de agentes con los que se espera eliminación de las células hematopoyéticas en la MO y producción de pancitopenia profunda e irreversible. Ejemplos de estos incluyen:
 - Busulfán (BU) y CY.
 - Melfalán, BU e irradiación corporal total (TBI).
 - CY más TBI.
- Regímenes de intensidad reducida: son los que combinan el efecto antileucemia con dosis menores intensivas de QT, con el objetivo de lograr una inmunosupresión que permita el injerto y disminuir la mortalidad por la toxicidad del acondicionamiento sin disminuir el beneficio inmunológico del trasplante. Las dosis de los agentes alquilantes utilizados típicamente darán lugar a un largo periodo de citopenias graves antes de la recuperación de la médula. Los ejemplos de

régimenes de intensidad reducida incluyen fludarabina más melfalán o BU⁶³⁻⁶⁶.

La CY combinada con TBI o con BU son los dos esquemas más comúnmente utilizados como MAC para personas con LMA que recibirán alotrasplante. Un estudio observacional con más de 1,200 personas de la base de datos de CIBMTR con LMA en RC1 encontró menor mortalidad, menor recaída y mayor SG a cinco años en los pacientes que recibían BU/CY vs. CY/TBI. En otro estudio prospectivo⁶⁷ con 1,400 pacientes con LMA no encontró diferencias significativas entre los dos esquemas.

Es frecuente que los pacientes con LMA no sean candidatos apropiados para un régimen mieloablativo a causa de la edad, comorbilidades y otros factores. El efecto injerto contra leucemia es un factor importante en el éxito del trasplante, por lo cual se han considerado potencialmente útiles aquellos acondicionamientos de intensidad reducida (RIC).

En un análisis del CIBMTR⁶⁷ con más de 3,700 pacientes se observó que los pacientes que recibieron RIC tenían mayor edad y mayores comorbilidades. En los pacientes sometidos a RIC, la MRT fue similar, sin embargo, presentaban mayor riesgo de mortalidad por recaída. La SG ajustada a cinco años fue similar para ambos grupos: RIC y MAC. Una segunda cohorte reportada por la EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*)⁶⁸ obtuvo resultados similares. En un estudio prospectivo en sujetos con LMA en RC1, los menores de 50 años recibieron MAC y los mayores de 50 recibieron RIC, y se observó SLE significativamente menor en el grupo de RIC.

Mantenimiento

La terapia de mantenimiento juega un rol importante en diversas patologías hematológicas, sin embargo, esta terapia es controvertida en LMA, excepto en leucemia promielocítica aguda (LPA), donde su uso está bien establecido. El objetivo del mantenimiento en pacientes con LMA en RC es lograr remisiones duraderas, mejorar la SG o incluso lograr una cura. El mantenimiento podría desempeñar un papel crucial en subconjuntos específicos de pacientes, como aquellos con características biológicas adversas, pobre respuesta molecular a las QT o respuesta morfológica con EMR positiva, ya que presentan un alto riesgo de recaída, siendo a la fecha un gran desafío⁶⁹.

Diferentes grupos de trabajo han realizado estudios basados en QT convencional, inmunoterapia, agentes hipometilantes y nuevas terapias blanco como mantenimiento, sin embargo, hasta ahora no hay datos suficientes para estandarizar su empleo⁷⁰.

Durante las últimas tres décadas se han estudiado diferentes estrategias para mantener una RC o erradicar la EMR. Hacia los años 80 se introdujo el uso de QT en monoterapia, así como en combinaciones, mejorando la SLE, pero la SG a cinco años no fue estadísticamente significativa. Dentro de los fármacos mayormente usados como monoterapia se encuentra la catarabina a bajas dosis, observándose un aumento de la SLE a tres años de hasta el 20%, sin cambios significativos en la SG. En cuanto a las terapias combinadas, se describe el uso de dosis bajas de citarabina con tioguanina o DNR, mejorando la SLE a dos años y medio hasta un 30%, sin embargo, no se reportaron datos sobre la SG⁷¹.

El uso de inmunoterapia como el interferón-gamma (IFN- γ) y la interleucina 2 (IL-2) también se ha descrito, sin embargo, no se ha visto un efecto de estas en términos de SG o SLE⁷². En lo que respecta a la talidomida, lenalidomida o pomalidomida, se recomiendan en pacientes con delección del cromosoma 5. En el ensayo LENAMAINT (*Lenalidomide Maintenance Therapy in Patients With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myelogenous Leukemia*) (fase II)⁷³, se administró la lenalidomida después del TCPH, demostrando un aumento de EICH, por lo que este estudio fue suspendido.

Los hipometilantes como estrategia de mantenimiento también han sido estudiados. En los estudios de los grupos de HOVON (*Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland*) y el UKNCR (*UK National Cancer Registry*), se empleó azacitidina como mantenimiento en diferentes dosis en pacientes no elegibles para trasplante, mejorando la SLE, sin lograr mejoría en SG, excepto por el subgrupo con EMR negativa que sí obtuvo beneficio en SG (40.5 vs. 13.5%; p = 0.03)⁷⁴. El grupo del MDACC (*MD Anderson Cancer Center*) también ha empleado azacitidina, mientras que el CALGB (*Cancer and Leukemia Group B [Alliance]*) usó decitabina en pacientes post-TCPH con resultados similares⁷⁵.

Actualmente se investiga el papel potencial de las terapias blanco de los anticuerpos monoclonales anti-CD33, como el GO, para mantenimiento como monoterapia o en combinación. El grupo japonés propuso mantenimiento con 5-azacitidina y GO en pacientes en RC1 post-TCPH con tendencia hacia una

mejor SG (70 vs. 59.8%; p = 0.138) y SLE (60 vs. 42.8% a un año, p = 0.222) en comparación con un grupo de control. Sin embargo, 8 de cada 10 pacientes requirieron la interrupción del tratamiento con GO debido a infecciones, recaídas u otras causas⁷⁶.

Los inhibidores de FLT3 también se han investigado en el contexto de mantenimiento. Recientemente, el ensayo SORAML (*Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukemia*) realizado por el grupo alemán utilizó sorafenib en la inducción y consolidación con mantenimiento en los pacientes que alcanzaron RC, sin diferencias entre la SG o SLE contra el grupo control. Posteriormente, el estudio SORMAIN (*Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation*) demostró que reduce significativamente el riesgo de recaída o muerte en pacientes con LMA con FLT3-ITD positivo sometidos a TCPH en RC1. La SLE a dos años en los pacientes que recibieron sorafenib fue significativamente mayor comparados contra placebo (85 vs. 53.3%; p = 0.0135); no se alcanzó el tiempo de seguimiento para SG, pero la probabilidad estimada de supervivencia fue del 90% para sorafenib vs. 66% con placebo (p = 0.007)⁷⁷.

El estudio RATIFY (CALGB 10603) utilizó midostaurina como mantenimiento a 12 meses con aumento de la SG comparado con el tratamiento estándar (74 vs. 26%; p = 0.044). Los inhibidores de IDH como el ivosidenib o enasidenib se han estudiado en combinación con la terapia de inducción y consolidación, teniendo un perfil de seguridad aceptable. Se observaron tasas de remisión sólidas, RC sin ERM y eliminación de mutaciones en una población de pacientes con LMA de alto riesgo con mutación en IDH no elegibles para TCPH. Aún se encuentra en fase de estudio el mantenimiento con estos fármacos post-TCPH con resultados preliminares alentadores⁷⁸.

El desafío actual es desarrollar estrategias tras la remisión basadas en evidencia sustentable, que sean seguras y bien toleradas, capaces de reducir la recaída y prolongar la SG. El desarrollo de una terapia de mantenimiento eficaz todavía es un reto y será pieza fundamental para el tratamiento en LMA de alto riesgo. La QT de inducción seguida de consolidación con QT o TCPH sigue siendo la terapia estándar para los pacientes con LMA.

Recaída postrasplante

La recaída es la principal falla a la respuesta en un trasplante, seguida de otras complicaciones como EICH e infecciones. Hay diferentes factores que pueden llevar a una recaída postrasplante y se observa más frecuentemente en los trasplantes autólogos y alogénicos con esquemas de RIC que en los trasplantes alogénicos con esquemas mieloablativos.

En la biología de la recaída puede intervenir el microambiente tumoral y su interacción con las células madre tumorales residuales, la pérdida del reconocimiento por moléculas de HLA y la ausencia de reactividad por células T⁷⁹.

El primer año postrasplante es el periodo de mayor incidencia de recaída. En el trasplante alogénico varía de un 30 a 80% y el principal factor es la biología de la enfermedad.

En los pacientes con alto riesgo de recaída se han desarrollado estrategias para disminuir el riesgo, como son: a) profundizar la respuesta pretrasplante logrando una EMR negativa; b) optimizar el régimen de acondicionamiento de acuerdo con el paciente y la enfermedad para eliminar la enfermedad residual, y c) ofrecer terapia de mantenimiento postrasplante en pacientes candidatos (p. ej., 5-azacitidina, sorafenib, midostaurina)⁸⁰.

La infusión de linfocitos del donante (ILD) se puede realizar con una intención profiláctica para convertir un quimerismo mixto a uno completo o en aquellos pacientes con alto riesgo de recaída temprana, con una intención terapéutica acompañada de QT.

Cuando se presenta la recaída postrasplante, la QT de reinducción seguida de ILD o un segundo alo-TCPH son las mejores opciones. En LMA/SMD, en un estudio de 28 pacientes tratados con azacitidina + ILD de forma escalonada (5×10^6 , 5×10^7 y 5×10^8), el 36% de los pacientes lograron RC y el 32% lograron una EMR negativa. La mediana de SG fue de 10 meses; 18 pacientes fallecieron por recaída con una mediana a meses⁸¹.

En el caso del trasplante haploidéntico para LMA, la ILD es una alternativa para el manejo preventivo o terapéutico. Las infusiones se deben mantener hasta lograr la RC con un intervalo de cuatro a seis semanas y de forma escalonada, tratando en sus objetivos de mantener un quimerismo > 90%; siempre se deben vigilar síntomas o signos de EICH.

La EBMT recomienda una dosis inicial de 1×10^6 CD3 y dosis escaladas de acuerdo con la respuesta, aunque el grupo francés también ha recomendado

dosis menores iniciales de 1×10^5 CD3. En el caso de T haploidéntica se aconseja incluir un esquema corto de inmunosupresores posterior a la ILD ante el alto riesgo de EICH con ILD. En caso de presentarse recaída la ILD siempre debe ir acompañada de QT⁸².

Si los pacientes logran una nueva RC, la mejor opción de consolidación es un segundo TCPH alogénico, el cual se debe ofrecer a pacientes jóvenes con buen estado funcional que presentan recaída después de un año del primer trasplante. No se ha visto que el uso de un donador alternativo impacte en la recaída, SG y SLE.

El papel de un segundo alo-TCPH debe ser considerado como la preferencia de consolidación cuando se usan tratamientos novedosos (inotuzumab ozogamicina, terapia con células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) y blinatumomab, en el caso de leucemia aguda linfoblástica)⁸³.

Lamentablemente, el pronóstico en pacientes con recaída postrasplante es muy malo, con mediana de supervivencia menor a un año. La agresividad de la recaída da poco margen de acción y opciones. El uso de inmunoterapia y terapias con células CAR-T puede ofrecer mejores resultados en esta población.

Diagnóstico y monitorización de enfermedad mínima residual por citometría de flujo

El inmunofenotipo para diagnóstico por CMF consiste en determinar la presencia de marcadores celulares que identifican a las células neoplásicas de la LMA. Acorde al panel del consorcio EuroFlow, única estrategia estandarizada para CMF de ocho colores y adoptada en más de 3,500 laboratorios en el mundo, se han definido los marcadores y sus fluorocromos, mismos que se analizan en forma multiparamétrica y simultánea, proporcionando la mayor información, estandarizando incluso la estrategia de análisis, estableciendo mínimo 300,000 eventos de adquisición (Tabla 10)^{84,85}.

El panel EuroFlow diagnóstico de LMA incluye marcadores de maduración de líneas celulares neutromonocítica, eritroide, megacariocítica, así como células dendríticas y mastocitos (Tabla 11)⁸⁶.

Para el análisis de diagnóstico y EMR se recomienda enviar una muestra de MO en ácido etilenodiaminotetraacético dentro de las primeras 24 a 72 horas de extracción (conservada a temperatura ambiente)⁸⁷.

En las instituciones donde no se puede realizar el panel completo se recomienda el uso de los

Tabla 10. Combinaciones de cribado de EuroFlow para leucemias agudas (ALOT)

Azul específico	Naranja específico	FITC	PE	Percp-Cy5.5	PE-Cy7	APC	APC-H7
cycCD3	CD45	cyMPO	cyCD79a	CD34	CD19	CD7	smCD3

Adaptada de van Dongen, et al., 2012³⁷.**Tabla 11.** Panel de Euroflow para leucemia mieloide aguda (LMA)/síndrome mielodisplásico

Tubo	PacB	Paco	FITC	PE	PercpCy5.5	PECy7	APC	APCH7	Aim
1	HLADR	CD45	CD16	CD13	CD34	CD117	CD11b	CD10	Diagnóstico y clasificación de maduración neutrofílica
2	HLADR	CD45	CD35	CD64	CD34	CD117	CD300e (IREM2)	CD14	Diagnóstico y clasificación de maduración monocítica
3	HLADR	CD45	CD46	CD105	CD34	CD117	CD33	CD71	Diagnóstico y clasificación de maduración eritroide
4	HLADR	CD45	NuTdT	CD56	CD34	CD117	CD7	CD19	Expresión aberrante de marcadores linfoides
5	HLADR	CD45	CD15	NG	CD34	CD117	CD22	CD38	Expresión aberrante de células madre
6	HLADR	CD45	CD42a y CD61	CD203c	CD34	CD117	CD123	CD4	Diagnóstico y clasificación de LMA
7	HLADR	CD45	CD41	Cd25	CD34	CD117	CD42b	CD9	Caracterización de leucemia megacarioblástica y mastocitosis sistémica

Adaptada de van Dongen, et al., 2012³⁷.

marcadores CD7, CD3cyt, CD11b, CD13, CD15, CD19, CD33, CD34, CD45, CD56, CD117, HLA-DR, MPOc y su análisis con los parámetros Forward scatter/Side scatter⁸⁴.

En el caso de sospecha de estirpe monocítica se deben incluir, además: CD64, CD14 y CD300e, así como determinaciones complementarias, se pueden agregar los siguientes marcadores: CD36, CD105, CD41, CD6⁸⁴.

Se recomienda controlar los recuentos sanguíneos completos, incluida la cuenta plaquetaria, cada uno a tres meses durante los primeros dos años después de que los pacientes hayan completado la terapia de consolidación; luego se recomienda cada tres a seis meses a partir de entonces, hasta cinco años. La evaluación de la MO siempre deberá incluir la medición de la EMR y se recomienda cada seis meses, independientemente de los valores de BH, o antes en caso de alguna alteración de esta^{85,88}.

Monitoreo de la enfermedad mínima residual

EMR en LMA se refiere a la presencia de células leucémicas remanentes detectados después de una

intervención terapéutica, ya sea por técnicas moleculares o CMF. La determinación de EMR debe realizarse después de obtener la RC, con los criterios definidos para LMA, para establecer el concepto combinado RC-EMR. La importancia de la utilidad de la EMR radica en el seguimiento de la respuesta terapéutica y, asimismo, es uno de los más importantes factores pronósticos.

Para el monitoreo de la EMR en LMA en el compartimiento de la MO, dos de las técnicas más utilizadas son la PCR cuantitativa en tiempo real (RTq-PCR) y la CMF. La RTq-PCR amplifica las anomalías genéticas asociadas a la leucemia, mientras que el perfil de CMF detecta los inmunofenotipos asociados a la leucemia. Otros métodos como los de imagen (tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM]) o de patología molecular, quedan a criterio del médico clínico para aplicar en caso necesario, donde el componente infiltrativo tisular es importante (p. ej., sarcoma mieloide o leucemia aguda monocítica) y la medición únicamente en MO no sea suficiente para definir el estatus de la EMR.

La RTq-PCR tiene una sensibilidad de 10⁻⁴ a 10⁻⁶, mientras que la CMF tiene una sensibilidad entre 10⁻⁴

Tabla 12. Recomendaciones para valoración de enfermedad mínima residual (EMR) de la European LeukemiaNet (ELN)

	Recomendación
Citometría de flujo 1	Utilizar los siguientes marcadores en un panel para EMR: CD7, CD11b, CD13, CD15, CD19, CD33, CD34, CD45, CD56, CD116, HLA-DR (esqueleto: CD45, CD34, CD117, CD13, CD33)
2	Si es necesario, añadir un tubo monocítico contenido: CD64, CD11b, CD14, CD4, CD34, HLA-DR, CD33, CD45
	Integrar el abordaje clásico de inmunofenotipo asociado a leucemia (LAIP) con el abordaje diferente de lo normal (DfN). Para rastrear todas las aberraciones (más allá del diagnóstico, incluyendo aberraciones nuevas formadas posdiagnóstico) aplicar un panel completo al diagnóstico y en el seguimiento
3	Aspirar 5 a 10 ml de MO en EDTA y utilizar la primera muestra para valoración de EMR. Sangre periférica con menor contenido de células residuales no debe ser utilizada para valorar EMR
4	Usar 500,000 a 1,000,000 de leucocitos como mínimo, utilizar la mejor aberrancia disponible y relacionarlo con leucocitos CD45+
5	Para definir «EMR negativa» y «EMR positiva» se recomienda por ELN un punto de corte < 0.1%, sin embargo, nosotros sugerimos un punto de corte en < 0.01%, ya que pacientes con EMR < 0.01% se asocian a un mejor pronóstico
6	La muestra de MO debe almacenarse y/o transportarse a temperatura ambiente por un periodo máximo de 3 días
Técnicas moleculares 1	Para el análisis molecular de EMR el anticoagulante utilizado para la toma de muestra puede ser heparina o EDTA
2	Aspirar 5 a 10 ml de MO y utilizar la primera muestra para valoración de EMR
3	La expresión de WT1 no debe ser utilizada como marcador para EMR, a menos que ningún otro marcador esté disponible en el paciente
4	No utilizar mutaciones en FLT3-ITD, FLT3-TKD, NRAS, KRAS, DNMT3A, ASXL1, IDH1, IDH2, MLL-PTD y niveles de expresión de EVI1 como marcadores únicos de EMR. Sin embargo, estos marcadores pueden ser de utilidad cuando se utilizan en combinación con un segundo marcador de EMR
5	Se define progresión molecular en pacientes con persistencia molecular como un incremento en el número de copias $\geq 1 \log_{10}$ entre dos muestras positivas. Se debe reportar el número absoluto de copias para permitir al clínico hacer sus propios juicios
6	Se define recaída molecular como un incremento del nivel de EMR $\geq 1 \log_{10}$ entre dos muestras positivas en un paciente que previamente estaba negativo
	La conversión de EMR negativa a positiva en sangre periférica o MO debe ser confirmada 4 semanas después de la toma de la muestra inicial en una segunda muestra tomada de sangre periférica y MO

MO: médula ósea; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.

Adaptada de Schuurhuis, et al., 2018⁸⁵.

y 10-7. El punto o valor de corte recomendado es 0.1%, pero considerando el actual desarrollo de la CMF de nueva generación o alta sensibilidad se puede considerar ampliar un punto de corte más alto, hasta 0.01%, para tener un mejor valor pronóstico.

Las características y especificaciones de ambas metodologías recomendadas por la ELN para realizar la EMR en LMA y los momentos clínicos para medirse se puntualizan en la tabla 12.

Debemos señalar que actualmente falta una estrategia estandarizada para EMR por citometría de flujo para LMA validada con una publicación. Asimismo, por la existencia de diferentes valores de corte establecidos, se siguen las recomendaciones de expertos reconocidos (estrategias armonizadas). Es por ello que en este consenso recomendamos utilizar los mismos paneles de diagnóstico de EuroFlow, desarrollándose en función del conocimiento del inmunofenotipo diagnóstico inicial o en ausencia de este, la búsqueda de células neoplásicas con fenotipo diferente a los precursores mieloides normales. Considerando también una combinación de ambas

para aumentar la confiabilidad del análisis de EMR (Tabla 13)⁸⁴.

Recaída, refractariedad e infiltración a sistema nervioso central

Los pacientes con LMA en recaída y refractarios representan uno de los retos más grandes para el hematólogo, ya que la primera es la causa más común de falla al tratamiento⁸⁹. Aproximadamente el 20% de los pacientes demuestran falla primaria a la inducción (FPI) y un 40% presentarán recaídas tras alcanzar una RC⁸⁷. Los resultados en estos pacientes son generalmente muy pobres, con sobrevidas globales de menos del 10% a tres años⁹⁰. Ahora se reconoce la biología compleja de la LMA, su entendimiento ha llevado al desarrollo de otros tratamientos, con especial interés para los considerados agentes blanco. Hoy en día aún no se establece una estrategia definitiva para el tratamiento de los pacientes en recaída o refractarios⁹¹.

Tabla 13. Seguimiento con enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo (CMF) y técnicas moleculares

Momentos clínicos	
1	Refinar la remisión completa (RC) basada en morfología con la valoración de EMR, debido a que la RC EMR es un nuevo criterio de respuesta en las recomendaciones de 2017 de ELN Utilizar EMR para refinar la valoración de riesgo previo al tratamiento de consolidación, el tiempo postinducción más cercano al tratamiento de consolidación es recomendado
2	La monitorización de EMR debe ser considerada parte de la atención estándar de pacientes con LMA Seguimiento más allá de 2 años de vigilancia: se debe basar en el riesgo de recaída del paciente y debe individualizarse
3	Pacientes con mutación en NPM1, RUNX1-RUNXT1, CBFB-MYH11 o PML-RARA deben tener valoración molecular de enfermedad residual en el punto de tiempo clínico informativo No valorar EMR molecular en subtipos distintos a LPA, LMA CBF y LMA NMP1 mutado
4	Para pacientes con LMA no incluidos en los subgrupos molecularmente definidos arriba, la EMR debe valorarse utilizando CMF Durante la fase de tratamiento se recomienda valoración de EMR molecular como mínimo al diagnóstico, posterior a 2 ciclos de quimioterapia estándar de inducción/consolidación y posterior al fin de tratamiento en MO
5	Durante el seguimiento de pacientes con PLM-RARA, RUNX1-RUNXT1, CBFB-MYH11, NPM1 mutado y otros marcadores moleculares, se recomienda valoración de EMR molecular cada 3 meses por 24 meses posterior al término del tratamiento, en sangre periférica y MO. Alternativamente se puede valorar en sangre periférica cada 4 a 6 semanas
6	Falla a lograr RC EMR negativa o incremento de los niveles de EMR durante o después de la terapia son asociados con recaída de la enfermedad y resultados inferiores, y se debe considerar un cambio en el tratamiento temprano
7	En LPA el punto más importante en EMR es alcanzar la negatividad en PCR para PLM-RARA, el final del tratamiento de consolidación
8	Para pacientes con el gen de fusión PLM-RARA de riesgo bajo/intermedio en el score Sanz, quienes son tratados con ATO y ATRA, el análisis de EMR debe continuar hasta que el paciente esté en RC EMR negativa en MO y entonces debe ser terminado
9	Niveles detectables de PML-RARA por PCR durante tratamiento activo de LPA no deben cambiar el plan de tratamiento para un paciente individual Un cambio en el estatus de PML-RARA por PCR de no detectable a detectable, y confirmado al repetir la muestra, debe ser interpretado como una inminente recaída en LPA
10	Pacientes con LMA CBF deben tener una valoración inicial de EMR después de 2 ciclos de quimioterapia, seguido de medición serial cada 3 meses por al menos los primeros dos años de término de tratamiento
11	Se debe valorar EMR pretrasplante
12	Se debe valorar EMR postrasplante Todos los ensayos clínicos deben requerir valoración de EMR molecular y/o por CMF en todos los momentos de evaluación de respuesta

ELN: European LeukemiaNet; LMA: leucemia mieloide aguda; MO: médula ósea; LPA: leucemia promielocítica aguda; LMA CBF: ; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; ATO: trióxido de arsénico; ATRA: ácido transretinoico.

Adaptada de Schuurhuis, et al., 2018⁸⁵.

Por lo anterior, el seguimiento y valoración del estado de la enfermedad es indispensable para la toma de decisiones terapéuticas. Los posibles panoramas posteriores al inicio del tratamiento se exponen a continuación.

Recaída de la enfermedad

La situación en la que un paciente que alcanzó previamente la RC y que desarrolla posteriormente una enfermedad recurrente se conoce como recaída. Este concepto se relaciona con dos categorías, a saber: recaída morfológica, ya sea en MO o

extramedular; o la detección de una EMR previamente negativa²⁴. La presencia de un 5% o más blastos en la MO o en SP corresponde a una recaída morfológica⁹². La EMR puede ser evaluada usando una amplia variedad de técnicas, las cuales al no encontrarse cualitativa y cuantitativamente estandarizadas constituyen un reto en la práctica clínica diaria⁹³.

Enfermedad refractaria primaria

También conocida como FPI, es un estado de persistencia de la leucemia con un 5% o más blastos

después de al menos dos ciclos de QT intensiva de inducción. Cabe mencionar que el punto de corte del 5% es un parámetro arbitrario sujeto a una evaluación morfológica, por lo que se sugiere sea respaldado y complementado con técnicas altamente sensibles y específicas de detección de la EMR (Tabla 14)²⁴.

Pronóstico en pacientes refractarios o en recaída

Algunos factores pueden afectar la respuesta al tratamiento en la recaída o refractariedad. En el estudio inicial de Breems et al., donde se analizan los factores pronósticos, se incluyen 667 pacientes con LMA en primera recaída sin incluir LMA M3, con una edad de 15-60 años. De acuerdo con sus resultados, cuatro parámetros fueron los más relevantes para la recaída: duración corta de la RC, edad al momento de la recaída, cariotipo no favorable y realización previa de trasplante de células hematopoyéticas. Usando este sistema se definen tres grupos: pronóstico favorable (grupo A), con una SG a un año del 70% y del 46% a cinco años; pronóstico intermedio (grupo B), con una SG a un año del 49% y a cinco años del 18%; mal pronóstico (grupo C), con una supervivencia global a un año del 16% y del 4% a cinco años^{94,95}.

Otro estudio fue llevado por Chevallier et al., publicado en el 2011, basado en la duración de la RC, mutación FLT3 y alteraciones citogenéticas. También clasifica el sistema en tres grupos: bueno, intermedio y mal pronóstico, que de acuerdo con un puntaje nos muestra la supervivencia global a dos años (Tabla 15).

Tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria

La elección del tratamiento depende del pronóstico durante la recaída o la refractariedad. En general, suele ser peor en esta última. De acuerdo con Breems et al., existen tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto⁹⁴:

- Riesgo alto: mala respuesta al tratamiento «estándar», se prefiere un ensayo clínico.
- Riesgo intermedio y bajo: tratamiento «estándar» intensivo (p. ej., FLAG-IDA). Otros esquemas de QT intensiva pueden usarse de acuerdo con la disponibilidad y experiencia de cada sitio. No hay diferencias significativas entre la RC a cada uno. Estos esquemas de tratamiento requieren pacientes con mínima comorbilidad y generalmente menores de 60 años (*fit*).

Tabla 14. Criterios de respuesta de Leucemia Mieloide Aguda

Categoría	Definición
Enfermedad refractaria primaria	Ausencia de respuesta completa o respuesta completa con recuperación hematológica incompleta con al menos dos ciclos de quimioterapia intensiva
Recaída	Detección de 5% o más blastos en médula ósea, identificación de blastos en sangre periférica o enfermedad extramedular
Enfermedad mínima residual	Detección de enfermedad mínima residual definida por técnicas moleculares o citometría de flujo posterior a un resultado negativo previo

Tabla 15. Sistema pronóstico de Breems para leucemia mieloide aguda (LMA) en primera recaída

	SG 1 año	SG 5 años
Sistema pronóstico de Breems para LMA en primera recaída		
Buen pronóstico: 1-6 puntos	70%	46%
Pronóstico intermedio: 7-9 puntos	49%	18%
Pronóstico adverso: 10-14 puntos	16%	4%
Factor	Puntaje	
Duración de la primera respuesta completa		
≥ 18 meses	0	
7-18 meses	3	
≤ 18 meses	5	
Perfil citogenético al diagnóstico		
t (16;16) o inv16	0	
t (8;21)	3	
Otros	5	
Edad al momento de la recaída		
≤ 35 años	0	
36-45 años	1	
≥ 46 años	2	
Trasplante de CPH antes de la primera recaída		
No	0	
Sí	2	

SG: supervivencia global; CPH: células progenitoras hematopoyéticas.

Adaptada de Estey, et al., 2018⁹⁶.

Como regla general, debe evitarse la exposición a los mismos agentes y dosis empleados en la inducción. La excepción puede ser la recaída tardía^{95,96}.

Aunque la QT intensiva «estándar» puede lograr una nueva remisión, ninguno de los esquemas permite remisiones a largo plazo y deben consolidarse, siempre que sea posible, con TCPH (se recomienda ver la sección correspondiente)⁹⁶.

El número de ciclos previos, en combinación con el puntaje de Breems, también puede definir el tratamiento de rescate que elegir (Tabla 16)⁹⁷⁻¹⁰².

Tabla 16. Esquemas de tratamiento intensivo «estándar»

Esquemas de quimioterapia para LMA refractaria o en recaída, en adultos		
Esquema	Efectos adversos comunes	Comentarios
Citarabina + daunorubicina	Los efectos adversos no hematológicos son comunes, encontrándose en la mayoría de los pacientes. Incluyen: estomatitis (mayormente leve), alopecia, náuseas y emesis (10% de los casos, severa), diarrea. La daunorubicina puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad al momento de la infusión y arritmias cardíacas; un síndrome similar a la gripe y manifestaciones cutáneas (<i>rash</i>) pueden presentarse durante la infusión de citarabina	La reintroducción con citarabina y daunorubicina produce remisión completa en aproximadamente el 50% de aquellos pacientes que cursaron con una primera remisión con duración mayor a un año
Dosis altas de citarabina	Toxicidad no hematológica más común: náuseas, emesis, elevación de transaminasas, diarrea, conjuntivitis, <i>rash</i> y disfunción cerebelar. La toxicidad suele ser severa en pacientes mayores de 60 años de edad	Puede ser efectivo en el 35 al 40% de pacientes resistentes a esquemas con dosis convencionales de citarabina
Dosis altas de citarabina + mitoxantrona	Agregado a los efectos adversos descritos previamente en el recuadro superior; la toxicidad no hematológica incluye: estomatitis, infecciones y neutropenia febril. Infrecuentemente y de manera transitoria, pueden cursar con insuficiencia cardiaca moderada y taquiarritmias	Si una antraciclina no fue utilizada durante la inducción, la combinación de altas dosis de citarabina más este análogo sintético de antraciclina puede producir mayores tasas de respuesta que la citarabina como monoterapia
Dosis altas de citarabina+etopósido	Agregado a los efectos adversos descritos previamente con la citarabina, la toxicidad no hematológica incluye: toxicidad hepática, neuropatía periférica y reacciones anafilácticas	Este esquema resulta en tasas de respuesta similares a citarabina como monoterapia, con una tendencia no significativa de mayor duración en remisión
Mitoxantrona + etopósido	La toxicidad no hematológica incluye estomatitis, náuseas, infecciones y neutropenia febril. Infrecuentemente y de manera transitoria, pueden cursar con insuficiencia cardiaca moderada y taquiarritmias	Este esquema administrado por cinco días es comúnmente utilizado para tratar la LMA en recaída o refractaria con tasas de respuesta de alrededor del 40%
Mitoxantrona, etopósido, citarabina (MEC)	Los efectos adversos son similares a aquellos descritos con el esquema de mitoxantrona + etopósido, pero también se incluye insuficiencia hepática	El esquema MEC demuestra una tendencia a mayores tasas de respuesta completa en pacientes menores de 60 años de edad y en aquellos con citogenética de pronóstico adverso, en comparación con el esquema de mitoxantrona+etopósido
Gemtuzumab ozogamicina (GO) como monoterapia o con citarabina+mitoxantrona	Efectos adversos severos son relacionados con GO, entre ellos se incluyen: reacción anafiláctica severa, hemorragia, potencial teratogénico, lesión hepática incluyendo síndrome de obstrucción sinusoidal, agregado a los efectos previamente descritos para mitoxantrona + citarabina	GO como monoterapia o en combinación con mitoxantrona+citarabina puede alcanzar remisión completa en hasta el 25-35% de los pacientes
Fludarabina, citarabina + factores estimulantes de colonias (FLAG)	Estudios que incluyen a adultos mayores han reportado toxicidad no hematológica leve, siendo mucositis el hallazgo más común	FLAG ha reportado tasas de remisión completa del 45-55% de los pacientes con LMA en recaída o falla a la inducción
Cladribina, citarabina+factores estimulantes de colonias (CLAG)	La toxicidad no hematológica generalmente es leve a moderada (grado I/II) e incluye: fiebre, infecciones, mucositis, náuseas, diarrea y alopecia	CLAG reporta remisiones completas en aproximadamente el 50% de los pacientes, con una duración de la respuesta de 16 semanas
Ciclofosfamida + altas dosis de etopósido	La toxicidad no hematológica más frecuente incluye: fiebre, infecciones, mucositis, toxicidad hepática y cistitis hemorrágica	Aproximadamente el 42% de los pacientes con LMA refractaria alcanzarán una remisión completa

Los pacientes con LMA refractaria o en recaída deben ser alentados a participar en un ensayo clínico. Si bien un gran número de esquemas de quimioterapia han sido utilizados en este tipo de pacientes, ninguno de ellos resulta en tasas de remisión continua aceptables. Muchos de ellos son combinaciones de esquemas intensivos que no pueden ser utilizados con facilidad en pacientes de mayor edad, ya que estos esquemas no han sido directamente comparados. La decisión yace en la experiencia del centro, así como en las comorbilidades y estado funcional del paciente. Si bien hemos descrito las tasas de respuesta promedio de los esquemas, la oportunidad individual de responder a un esquema en particular yace no solo en la exposición previa a quimioterapia, sino en otros factores asociados al paciente y a la enfermedad per se. LMA: leucemia mieloide aguda.

Adaptada de Estey, et al., 2018⁸¹; Rowe, et al., 2010⁹⁸; Martin, et al., 2009¹⁰⁰; Wierzbowska, et al., 2007¹⁰¹; Montillo, et al., 1998¹⁰²; Parker, et al., 1997¹⁰³; Amadori, et al., 1991¹⁰⁴.

Impacto de los tratamientos previos en la elección del esquema de rescate

Cuando existe una mutación que puede ser «blanco» de un tratamiento dirigido, este puede elegirse, sin embargo, el problema radica en la disponibilidad y el costo de estos agentes terapéuticos (Tabla 17)²⁹.

La recaída de LMA en el paciente añooso presenta un reto particular debido a que el estado funcional y el índice de comorbilidad tienen una importancia semejante a la del estado de la enfermedad. Las opciones terapéuticas en este grupo *no-fit* son limitadas. Habitualmente no son candidatos a la QT intensiva. Aunque no se puede considerar una edad específica, en este grupo se suelen incluir los pacientes octogenarios. Se recomienda realizar la búsqueda de mutaciones susceptibles de terapia «blanco», especialmente FLT3 o IDH, que se tratan con medicamentos orales.

Los pacientes que recaen luego de tratamientos hipometilantes en monoterapia o combinados (p. ej., venetoclax) tienen un pronóstico muy malo, con supervivencias de alrededor de dos meses.

Una visión integrada de la elección del tratamiento de rescate se exemplifica en el algoritmo de la figura 6.

Nuevas opciones terapéuticas

Existen varios medicamentos novedosos que se han agregado al tratamiento de la LMA, tanto en recaída/refractariedad como en primera línea.

Entre ellos destacan varias terapias «blanco», por ejemplo: inhibidores de IDH 1 y 2, de FLT3, anticuerpos monoclonales, inhibidores de BCL2, etc. Se pueden usar en combinación con otros medicamentos, como los hipometilantes o el CPX-351. Se describen algunos estudios en la tabla 18. Sin embargo, por ahora, la mayoría de ellos no están disponibles en la mayoría de las instituciones de salud pública del país y/o son de alto costo, lo que dificulta su acceso en México.

Evaluación y tratamiento de la leucemia del sistema nervioso central

La infiltración al SNC por LMA es poco frecuente, por lo mismo son pocos los datos en relación con la eficacia del tratamiento y su evolución. La frecuencia al diagnóstico es apenas del a 1% y en la recaída alrededor del 2.9%¹⁰³.

La infiltración a SNC está asociada a criterios de mal pronóstico, como cariotipo complejo, niveles altos de deshidrogenasa láctica (DHL), los subtipos LMA-M5, la presencia de FLT3 con ITD, coocurrencia de FLT3-ITD más la mutación *NPM1*. Esto implica ser un factor de mal pronóstico para la sobrevida general, pues los pacientes con infiltración documentada a este nivel en el momento del diagnóstico tienen un desenlace inferior comparado con los pacientes sin esta condición, incluso a pesar del tratamiento con QT intratecal, con una sobrevida general del 11 vs. 30% a cinco años¹⁰⁴.

El diagnóstico no es sencillo, se estima que de los pacientes fallecidos sometidos a autopsia puede encontrarse hasta un 46% con infiltración leucémica en líquido cefalorraquídeo (LCR), como sarcoma intracerebral o meníngeo; sin embargo, esta es una población muy seleccionada y de alto riesgo.

Factores de riesgo

Los síntomas dependerán del tipo de infiltración, siendo la más frecuente en LCR que cursa generalmente asintomática. Ante cefalea, confusión o alteraciones sensoriales debe descartarse infiltración a SNC: realizar punción lumbar, TC/RM, descartar hemorragia intracraneal y/o tumoración. Es recomendable citología y CMF del LCR.

Es importante identificar los factores de riesgo para infiltración de SNC para poder otorgar tratamiento profiláctico oportuno:

- Componente monocítico prominente (p. ej., leucemia monoblástica/monocítica aguda o leucemia mielomonocítica aguda).
- LPA con PML/RARA en recaída.
- Alteraciones moleculares/citogenéticos (FLT3 con duplicación en tandem interno, mutación en *NPM1*, LAM con inv(16), del(5q), Del(7q), trisomía(8), t(8;21) o anomalías del cromosoma 11q23; cariotipo complejo).
- Expresión de la molécula de adhesión CD56 en la superficie de las células blásticas de leucemia.
- Hiperleucocitosis (> 100.000/ μ l).
- Pacientes < 2 años.
- DHL elevada.

De corroborarse la infiltración, debe administrarse tratamiento específico; si existen únicamente factores de riesgo y/o sospecha de infiltración a SNC, se sugiere administrar tratamiento profiláctico.

Respecto al esquema de QT intratecal, se sugiere que sea administrada simultáneamente con la terapia

Tabla 17. Manejo de la leucemia mieloide aguda refractaria o en recaída

Número de intentos previos de reinducción	Sistema pronóstico de Breems (usar alternativamente duración de la primera respuesta completa)	Terapia de reinducción	Si se alcanza la respuesta completa
0 (primer salvamento)	1-6 puntos (≥ 18 meses)	Similar a la terapia inicial de inducción, por ejemplo: 7+3, FLAG - idarubicina, GCLAM	Trasplante alogénico si es posible, si no, autólogo si la enfermedad mínima residual es negativa, o ensayo clínico
0 (primer salvamento)	7-9 puntos (12-18 meses)	Como lo descrito arriba, o ensayo clínico	Como lo descrito arriba
0 (primer salvamento)	10-14 puntos (≤ 12 meses)	Ensayo clínico (considerar trasplante alogénico como parte de la inducción)	Como lo descrito arriba
1 o más (a partir del segundo intento de salvamento)	N/A	Ensayo clínico (considerar trasplante alogénico como parte de la inducción)	Como lo descrito arriba

Adaptada de Estey, et al., 2018²⁹.

Algoritmo para la elección del tratamiento en LMA en recaída o refractaria

Tomado de De Wolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. Blood 2020; 136:1023-1032

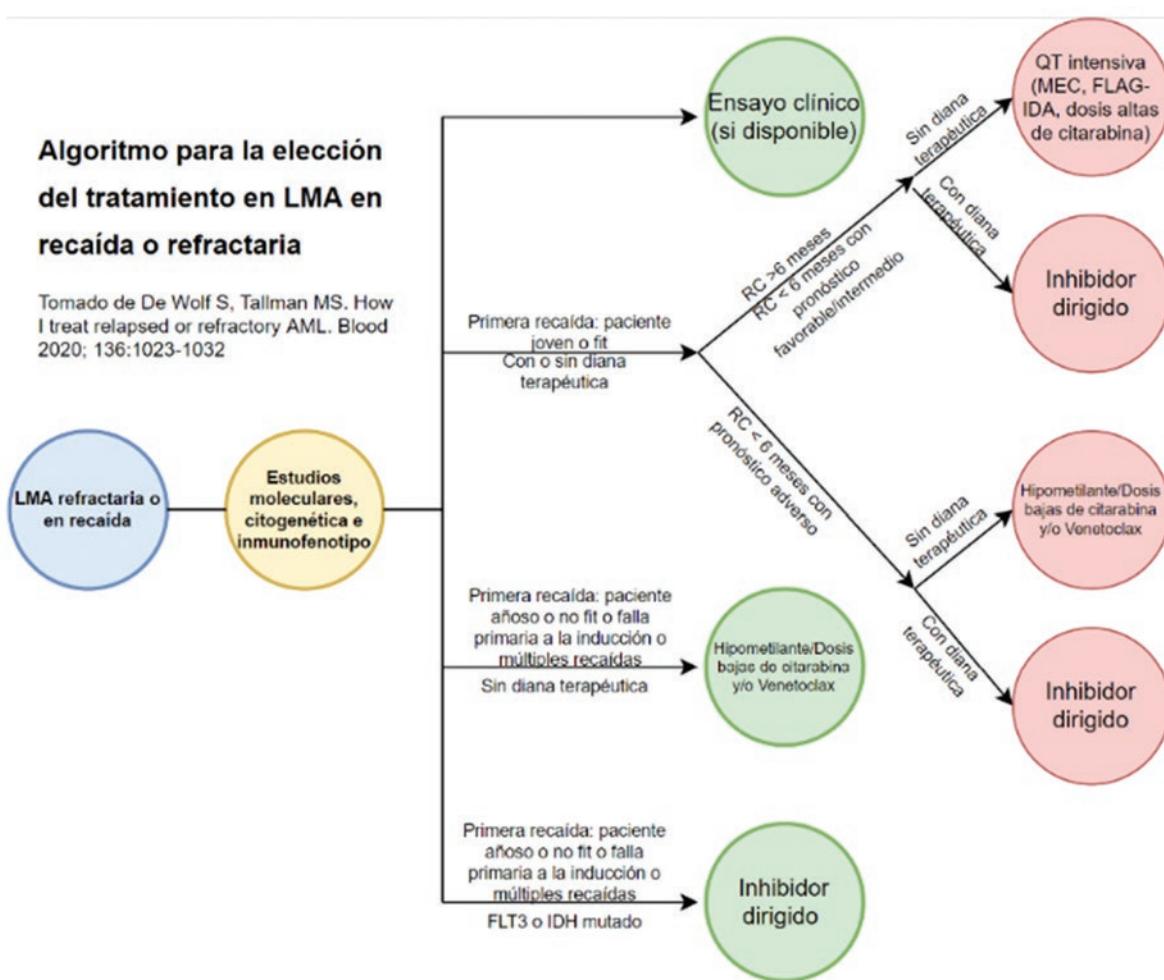


Figura 6. Algoritmo para la elección del tratamiento en la leucemia mieloide aguda (LMA) en recaída o refractaria (adaptada de DeWolf, et al., 2020²²). QT: quimioterapia; MEC: mitoxantrona, etopósido, citarabina; FLAG/IDA: fludarabina y filgastrim/idarubicina; RC: respuesta completa; IDH: isocitrato deshidrogenasa.

Tabla 18. Estudios actuales de tratamiento para leucemia mieloide aguda

ClinicalTrials.gov identifier	Estudio	Fase	Diana/agente	Población clave de pacientes
NCT03826992	CPX-351 + venetoclax	1	El venetoclax es un inhibidor de BCL-2	Edad < 40 años y enfermedad refractaria/recaída
NCT03471260	Venetoclax + ivosidenib + azacitidina	1/2	El ivosidenib es un inhibidor de IDH1	Edad ≥ 18 años y mutación IDH1, refractaria/recaída
NCT03248479	Magrolimab vs. magrolimab + azacitidina	1	El magrolimab es un anticuerpo monoclonal anti-CD47	Edad ≥ 18 años, enfermedad recaída, refractaria o de <i>novo</i> , paciente no apto para tratamiento intensivo
NCT04086264	IMGN632 vs.	1/2	IMGN632 es un conjugado droga-anticuerpo anti-CD123	Edad ≥ 18 años y CD123+, enfermedad refractaria, recaída o de <i>novo</i>
	IMGN632 + azacitidina vs.			
	IMGN632 + venetoclax vs.			
	IMGN632 + azacitidina + venetoclax			
NCT04150029	MGB453 + azacitidina + venetoclax	2	MGB453 es un anticuerpo monoclonal anti-TIM3	Edad ≥ 18 años, enfermedad de <i>novo</i> , no apto para tratamiento intensivo
NCT03701308	7 + 3 vs. 7 + 3 + uproleselan (GMI-1271)	3	El uproleselan es un inhibidor selectivo de E-selectina	Edad ≥ 60 años, apto para tratamiento intensivo de inducción
NCT03258931	Crenolanib + 7 + 3 vs. midostaurina + 7 + 3	3	El crenolanib es un inhibidor de FLT3	Edad 18-60 años y FLT3+ y/o mutación D835, enfermedad de <i>novo</i>
NCT04140487	Azacitidina, venetoclax y gliteritinib	1/2	El crenolanib es un inhibidor de FLT3	Edad ≥ 18 años y enfermedad refractaria o en recaída o de <i>novo</i> FLT3+
NCT03709758	Venetoclax + 7 + 3	1	El venetoclax es un inhibidor de BCL-2	Edad 18-60 años, sin mutación FLT3 o inv16 o t(8;21)
NCT03113643	Azacitidina, venetoclax y SL-401	1	SL-401 es una IL-3 recombinante fusionada genéticamente a la toxina difterica trunca	Edad ≥ 18 años y con expresión de CD123/IL3RA en miebloblastos

IL: interleucina.

Adaptada de Chen, et al., 2020⁹³.

de inducción sistémica, con metotrexato, citarabina y dexametasona. Esta generalmente se administra dos veces por semana hasta que la citología no muestre infiltración y continuar semanalmente durante cuatro a seis semanas, ajustar manejo a la práctica institucional.

El esquema HiDAC tiene una penetración significativa a través de la barrera hematoencefálica y puede representar una alternativa a las administraciones repetidas de QT intratecal durante la terapia de inducción. El LCR se debe reevaluar en cada punción lumbar y al finalizar la terapia de inducción^{104,105}.

Leucemia promielocítica

La leucemia promielocítica (PML) es un subtipo particularmente agresivo de LMA, caracterizado por la

morfología de los blastos leucémicos que corresponden a la etapa de promielocitos, una coagulopatía riesgosa para la vida que combina CID y fibrinólisis, así como una translocación recíproca t(15;17). Se reporta en aproximadamente el 10% de los casos de LMA en la literatura internacional, sin embargo, en Latinoamérica y en particular en México se ha reportado una incidencia mucho mayor que la de los países de población caucásica, con una proporción de hasta un 35.5% dentro de todas las LMA, comparado con un 5-13% en población caucásica¹⁰⁶. La LPA tiene una morfología y presentación clínica distintas que pueden estar asociadas con una alta tasa de mortalidad temprana debido a una coagulopatía potencialmente mortal.

La LPA se distingue citogenéticamente por la t(15;17). La translocación del gen *PML* en el cromosoma 15 al gen *RARA* en el cromosoma 17, es decir, t(15;

17) (q24.1; q21.1), produce un gen de fusión *PML-RARA* que puede monitorearse cuantitativamente usando la PCR para documentar la carga de la enfermedad, así como confirmar la remisión molecular. Como énfasis adicional del atributo citogenético de LPA, la clasificación más reciente de la OMS de neoplasias mieloides y la leucemia aguda cambió la definición de LPA de los criterios citogenéticos de t(15; 17) a la definición molecular de «LPA con PML-RARA», para incluir reordenamientos complejos o crípticos que conducen a un factor de transcripción funcional¹⁰⁷. También se ha reportado una mayor incidencia de la variante de *breakpoint cluster región* (BCR) en el intrón 6 correspondiente al tipo 1, con un 67%, muy parecido a los asiáticos y diferente nuevamente de la población caucásica¹⁰⁸.

La LPA puede ser *de novo* o secundaria. En una revisión se mencionan los siguientes puntos importantes: a) la edad promedio de diagnóstico es de 47 años, con una mayor incidencia en las mujeres; b) el riesgo disminuye significativamente dos años después de la finalización del tratamiento para la enfermedad antecedente primaria; c) el cáncer de mama, las neoplasias malignas hematológicas, la esclerosis múltiple y la neoplasia maligna genitourinaria son las enfermedades antecedentes más comunes; d) los inhibidores de la topoisomerasa II y la radiación tienen el mayor riesgo asociado con el desarrollo de LPA relacionada con tratamiento (LPA-t); e) las características de LPA-t no son diferentes de las de LPA *de novo*; f) la mutación única t(15; 17) es la más común, y g) la tasa de remisión de LPA-t es del 80%, que es comparable a la LPA *de novo*. Por lo tanto, la LPA-t como la LPA *de novo* se tratan y se *comportan* de manera similar¹⁰⁹.

La LPA representa una emergencia médica oncológica. Tiene una alta tasa de mortalidad temprana, a menudo debido a hemorragia por una coagulopatía, que es característica de esta leucemia. Para evitar esta situación que suele ser catastrófica, es fundamental comenzar el tratamiento con un agente de diferenciación tan pronto como se sospeche el diagnóstico, según los criterios citológicos, e incluso antes de que se haya realizado la confirmación citogenética o molecular definitiva del diagnóstico¹⁰⁶.

Morfología

Una de las características que es típica de esta variedad de leucemia es la morfología, que consiste

en la presencia de promielocitos atípicos en la MO y SP. La última clasificación de la OMS distingue dos variantes morfológicas: la hipergranular y la microgranular¹¹⁰.

La variedad hipergranular, o típica, representa el 75% de los casos (Fig. 7)¹¹¹: el tamaño de los promielocitos es variable, el citoplasma tiene abundantes gránulos grandes que tiñen de rosa, rojo o púrpura con la tinción de Romanowsky; otra característica distintiva es la presencia de cuerpos de Auer, que son estructuras tubulares de un tamaño mayor que el de los mieloblastos de otras variedades de LMA; el núcleo puede ser bilobulado o en forma de riñón.

La LPM microgranular representa el 25% de los casos (Fig. 8)¹¹¹ y se denomina así por la apariencia

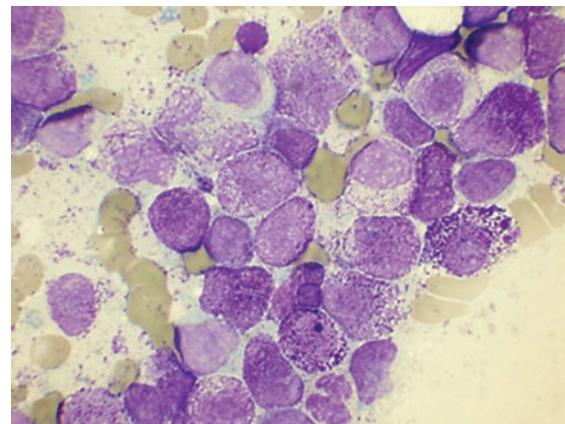


Figura 7. Médula ósea con promielocitos hipergranulares y múltiples cuerpos de Auer (tomada de Bain, et al., 2019¹¹³).

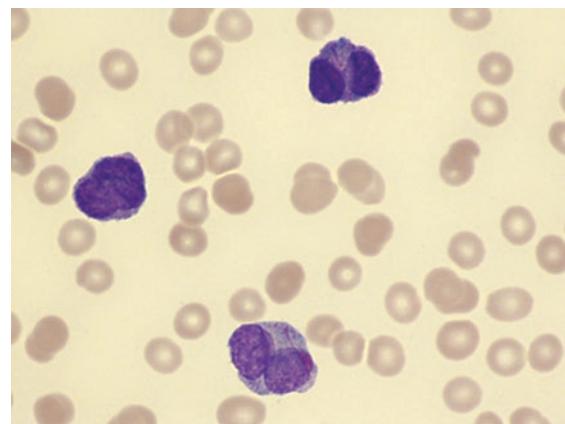


Figura 8. Frotis de sangre periférica de la variedad de leucemia promielocítica hipogranular con tres promielocitos bilobulados y escasos gránulos, pero algunos cuerpos de Auer (tomada de Bain, et al., 2019¹¹³).

de tener pocos gránulos en el citoplasma, esto se debe al tamaño tan pequeño de los gránulos que no es visible¹¹². En la variedad microgranular los pacientes se presentan con un recuento más alto de leucocitos. Para hacer el diagnóstico de LPM se requiere la presencia del 30% o más de promielocitos anormales en la MO¹¹². Las tinciones citoquímicas en la LPM muestran una tinción intensamente positiva para MPO y sudan negro positivo¹¹¹.

Citometría de flujo

En el inmunofenotipo de la variedad clásica se observa ausencia de progenitores o blastos en la ventana del CD45, con un gran número de neutrófilos, lo cual da una imagen similar a una «flama» en la ventana del CD45. Además, típicamente expresan marcadores mieloides como CD13, CD33, algunas veces CD117 y carecen de la expresión tanto de CD34 como de CD15. La expresión de MPO está presente y es fuerte. Otra clave para el diagnóstico es la ausencia de HLA-DR¹¹³. En algunas ocasiones puede haber expresión aberrante de antígenos de linaje B, como el CD19¹¹⁴. La expresión de CD56 en los blastos es observada frecuentemente y está asociada a mal pronóstico¹¹⁵.

Diagnóstico citogenético y molecular

La alteración citogenética y molecular es una característica particular de esta variedad de LMA y permite su clasificación y diagnóstico. La t(15;17) (q24.1;q21.2) es una traslocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17, lo cual condiciona el gen de fusión PML-RARA, que se genera de la unión del receptor alfa del ácido retinoico (RARA) en el cromosoma 17 con el gen de la PML en el cromosoma 15, sin embargo, existen variables de este reordenamiento dependiendo del cromosoma y la banda¹¹⁶.

Las anomalías genéticas pueden detectarse de la siguiente manera:

- Cariotipo convencional: es un método específico, pero requiere de mayor tiempo, a diferencia de otros estudios. Puede detectar subtipos como t(11;17) y t(5;17)¹⁰⁶.
- FISH: es una técnica más rápida que la citogenética convencional, pero no detecta las isofomas del gen PML-RARA.
- Reacción de cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR): es considerada el estándar de oro para la confirmación del

diagnóstico, ya que además proporciona la ubicación del punto de corte y se puede utilizar para monitorear la enfermedad¹⁰⁶.

Existen otras alteraciones genéticas conocidas como variantes del gen RARA en el cromosoma 17, estas son: t(11;17)(q23;q21) o gen PLZF-RARA, la variante t(5;17)(q35;q21) o gen NPM1-RARA, la t(11;17) (q13;q21) o gen NuMA-RARA y la t(17;17)(q21;q21) o gen STAT5b-RARA¹¹⁷.

Otras variables menos frecuentes son PRKAR1A-RARA, FIP1L1-RARA, BCoR, OBFC2A, TBLR1, GTF2I, IRF2BP2 y FNDC3B; de acuerdo con cada una de ellas dependerá su tratamiento²¹.

Tratamiento de inducción

El primer estudio del *North American Intergroup* confirmó una tasa de RC del 70% con ácido transretinoico (ATRA) como agente único, que era equivalente a las tasas obtenidas con dosis convencionales de citarabina y DNR. Los regímenes de inducción con ATRA combinados con antraciclinas (con o sin citarabina) están asociados con tasas de RC superiores al 90%, como se demostró en varios ensayos de grupos cooperativos grandes. Actualmente, con el empleo de regímenes de inducción basados en ATRA, seguidos de QT de consolidación, más del 80% de los pacientes con LPA pueden curarse de su enfermedad^{108,118}.

Por otro lado, la introducción del trióxido de arsénico (ATO) ha resultado en mejores desenlaces para pacientes con LPA, desde los primeros reportes que mostraron tasas de RC superiores a 90%¹², particularmente al emplearse en combinación con ATRA¹⁰⁵.

La estratificación de riesgo es el principal determinante para la elección del tratamiento en pacientes con LPA. De acuerdo con análisis provenientes de grupos cooperativos como GIMEMA y PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología), los pacientes pueden ser divididos por su riesgo de recaída en riesgo bajo, intermedio y alto¹¹⁸. Otros paneles de expertos en otras guías internacionales, como las de la NCCN, categorizan a los pacientes en bajo y alto riesgo de acuerdo con la cifra leucocitaria (Tabla 19)¹¹⁹.

Esto es relevante, ya que los pacientes con enfermedad de bajo riesgo generalmente son tratados con regímenes de consolidación menos intensivos en comparación con los regímenes utilizados para pacientes de alto riesgo¹²⁰.

Los esquemas de inducción a la remisión más frecuentemente empleados provienen de los ensayos IC-APL 2006 y PETHEMA/HOVON 2005^{118,121}, y tienen

Tabla 19. Estratificación de riesgo de recaída en leucemia promielocítica aguda

Estratificación de riesgo de acuerdo a PETHEMA-GIMEMA		
Categoría de riesgo	Leucocitos ($\times 10^9/l$)	Plaquetas ($\times 10^9/l$)
Bajo	< 10	> 40
Intermedio	≤ 10	≤ 40
Alto	> 10	

Estratificación de riesgo de acuerdo con la NCCN	
Bajo	Leucocitos $\leq 10 \times 10^9/l$
Alto	Leucocitos $> 10 \times 10^9/l$

PETHEMA: Programa Español de Tratamientos en Hematología; GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto; NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

Adaptada de Rego, et al., 2013¹¹⁹, Pollyea, et al., 2021¹⁴⁵.

como base el empleo de ATRA en combinación con antracíclicos vía intravenosa.

Otros esquemas de tratamiento incluyen las combinaciones de ATRA con ATO¹²²⁻¹²⁵, adicionar citarabina a los esquemas de ATRA y antraciclenos¹²⁶, así como algunas otras combinaciones, como ATRA + GO con¹²⁷ o sin ATO, de acuerdo con la estratificación de riesgo del paciente (Tabla 20).

Terapia de consolidación

Debido a que la acción diferenciadora de ATRA ocurre durante un periodo de tiempo más largo que la citorreducción de la QT convencional, las evaluaciones tempranas de la médula para la respuesta hematológica en los días siete a 14 posteriores a la inducción son engañosas y pueden conducir a un sobretratamiento. La evaluación de la médula no se recomienda hasta la recuperación de los recuentos sanguíneos, generalmente de cuatro a seis semanas después de la inducción. El análisis citogenético suele ser normal en este punto, pero la remisión molecular a menudo requiere al menos dos ciclos de consolidación. Por lo tanto, la primera evaluación de la remisión molecular no debe realizarse antes de la recuperación del recuento. En el recuento de recuperación después de la terapia de inducción, los pacientes deben proceder con la consolidación. Para los pacientes con enfermedad de alto riesgo, la punción lumbar debe considerarse en la recuperación del conteo después de la terapia de inducción, antes de proceder con la consolidación¹⁰⁶.

Tabla 20. Esquemas de tratamiento de inducción en leucemia promielocítica aguda

ATRA* + idarubicina 12 mg/m ² días 2, 4, 6, 8
ATRA + daunorubicina 60 mg/m ² días 2, 4, 6, 8
ATRA + gemtuzumab ozogamicina [†]
ATRA + daunorubicina [‡] + citarabina 200 mg/m ² por 7 días (riesgo alto)
ATRA + ATO [§]
ATRA + ATO + idarubicina [§] (riesgo alto)
ATRA + ATO + gemtuzumab ozogamicina (riesgo alto)

*ATRA, 45 mg/m² vía oral cada 24 horas hasta RC (25 mg/m² en pacientes ≤ 20 años).

[†]Daunorubicina, 50 mg/m² IV por 4 días (3-6); o 60 mg/m² IV por 3 días.

[‡]ATO, 0.15 mg/kg/día IV; o 0.3 mg/kg días 1-5 y después 0.25 mg/kg bisemanal, semanas 2-8.

[§]ATRA días 1-36; ATO días 9-36; idarubicina 6-12 mg días 2, 4, 6, 8.

[¶]Gentuzumab 9 mg/m² en día 5.

ATRA: ácido transretinoico; ATO: trióxido de arsénico; RC: respuesta completa; IV: intravenoso.

Tabla 21. Consolidación con trióxido de arsénico (ATO)

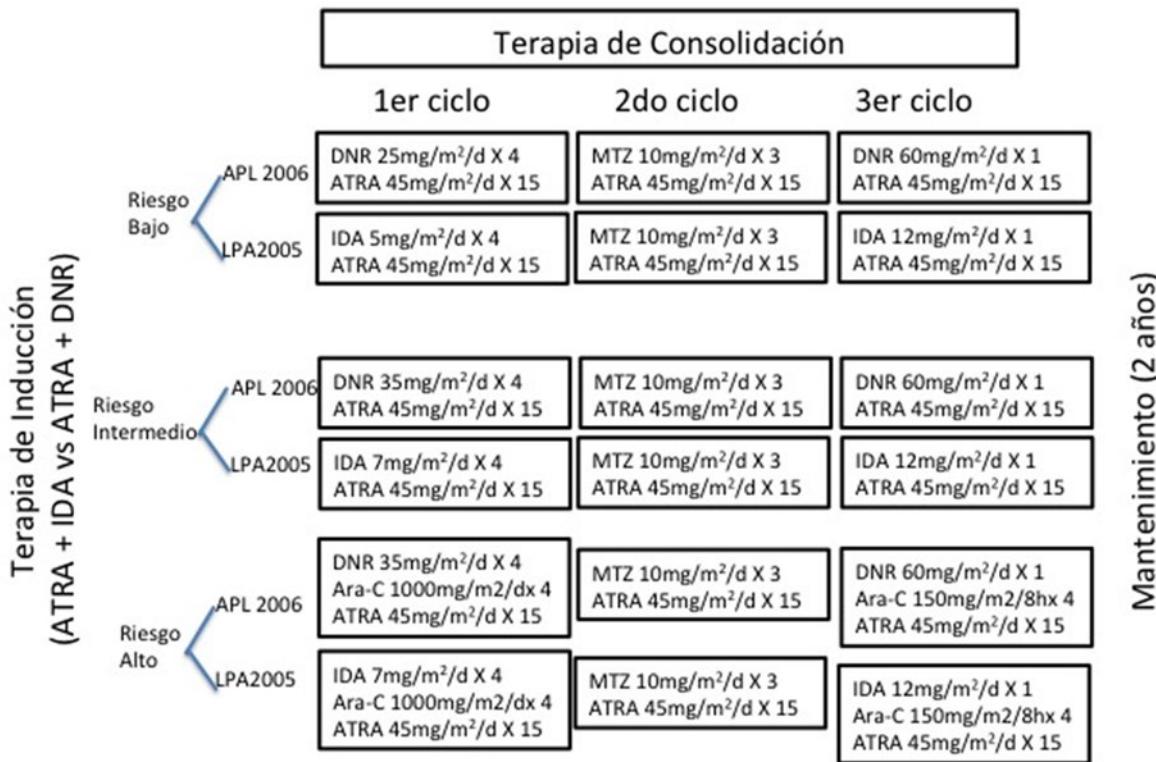
Riesgo	
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> - ATO 0.15 mg/kg/día por 5 días por 4 semanas cada 8 semanas para un total de 4 ciclos - ATRA 45 mg/m²/día por 2 semanas cada 4 semanas por un total de 7 ciclos
Alto	<ul style="list-style-type: none"> - ATO 0.15 mg/kg/día por 28 días - ATRA 45 mg/m²/día por 28 días Por 1 ciclo Posteriormente: - ATO 0.15 mg/kg/día por 5 días por 5 semanas - ATRA 45 mg/m²/día por 7 días cada 2 semanas Por 1 ciclo

ATO: trióxido de arsénico.

Con la finalidad de disminuir la tasa de recaída en pacientes alto riesgo, el estudio clínico LPA2005 Trial agregó citarabina a la combinación de ATRA y antraciclico a la terapia de consolidación. Este mismo recomienda la disminución de dosis de mitoxantrona en pacientes de riesgo bajo a intermedio a fin de disminuir la toxicidad (Tabla 21) (Fig. 9)^{128,129}.

Posconsolidación o mantenimiento

Después de la terapia de consolidación se evalúa la remisión molecular de los pacientes utilizando técnicas de RT-PCR en muestras de MO. Para los pacientes con PCR negativa, un tratamiento de mantenimiento de ATRA de uno a dos años, que puede combinarse con 6-mercaptopurina y metotrexato, puede ser un enfoque razonable¹⁰⁶.



ATRA = Ácido transretinoico. IDA = Idarubicina. DNR = daunorubicina. MTZ = Mitoantrona. Ara-C = Citarabina

Figura 9. Consolidación por riesgo (adaptada de Sanz, et al., 2015¹⁰⁹).

APL: acute promyelocytic leukemia; ATRA: ácido transretinoico; IDA: idarubicina; DNR: daunorubicina; MTZ: mitoxantrona; AraC: citarabina; LPA: leucemia promielocítica aguda.

SEGUIMIENTO

Criterios de respuesta posteriores a la inducción

La RC se alcanza prácticamente en todos los pacientes con LPA y mutación PML-RARA que recibieron tratamiento con ATRA más QT estándar o ATRA más ATO. Morfológicamente, la diferenciación de los blastos se observa durante las primeras tres a cuatro semanas de inducción, y en ocasiones hasta los 40 a 50 días. Esta diferenciación tardía puede llevar a la detección de la t(15;17) por citogenética convencional o FISH, cuando estas pruebas se realizan inmediatamente después de la inducción. En cuanto a la evaluación molecular temprana, en un estudio aleatorizado se han observado transcripciones detectables en el 76% de los que reciben ATRA-ATO y en el 63% con ATRA-QT^{110,129}.

Estos hallazgos morfológicos, citogenéticos y moleculares no son indicativos de fracaso de la terapia, por lo que el tratamiento con agentes diferenciadores

(ATRA o ATO) debe utilizarse de manera continua hasta la diferenciación terminal con menos del 5% de blastos en la MO.

El tiempo medio hasta lograr la RC con ATRA más ATO o QT es de cuatro a cinco semanas, sin embargo, una proporción de pacientes requiere la continuación hasta por ocho a 10 semanas^{130,131}.

La indicación para la evaluación de la MO después de la inducción es cuestionable y tampoco existe valor clínico de la evaluación molecular al final de la inducción.

Criterios de respuesta al final de la consolidación

El análisis molecular de la MO después de finalizar la consolidación es crucial para determinar el riesgo de recaída. El logro de la remisión al final de la consolidación corresponde a la nueva respuesta, según la ELN, llamada respuesta completa sin enfermedad mínima residual (CR EMR-).

Dado el impacto de la positividad de EMR detectada al final de la consolidación en la decisión terapéutica,

se recomienda realizar una prueba de confirmación en MO con una diferencia de dos semanas.

La monitorización de la EMR de la MO se ha utilizado en la práctica clínica habitual de todos los pacientes y es imprescindible debido a que el tratamiento de rescate temprano en pacientes con evidencia de EMR ofrece un mejor resultado que el tratamiento en la recaída completa.

Se recomienda que el monitoreo de EMR posterior a la consolidación sea solo realizado en pacientes de alto riesgo y evitarse la medición en pacientes de bajo riesgo.

La RTq-PCR es actualmente el método estándar para seguimiento en LPA. Es recomendable realizar biometrías hemáticas mensuales los primeros 12 meses y cada tres a cuatro meses por dos a tres años¹³¹.

Manejo después de la consolidación

Los pacientes con persistencia de la mutación definitoria al final de la consolidación o aquellos con recaída molecular requieren tratamiento inmediato, el cual se deberá dar de acuerdo con las recomendaciones que se exponen a continuación y se resumen en la tabla 22.

Manejo de situaciones especiales y variantes moleculares de leucemia promielocítica aguda

Desde el 2009 se han descrito 12 variantes del APL ZBTB16-RARA, NPM-RARA, NuMA-RARA, STAT5b-RARA, PRKAR1A-RARA, FIP1L1-RARA, BCOR, OBFC2A, TBLR1, GTF2I, IRF2BP2 y FNDC3B. No existe un manejo adecuado para estas variables: en caso de ser sensibles al ATRA se sugiere manejo con ATRA + QT; en los casos de resistencia a ATRA se sugiere una acción terapéutica similar al resto de LMA (Tabla 23)¹³²⁻¹³⁶.

Complicaciones de la leucemia promielocítica

Las complicaciones en la LPA que conllevan una mortalidad elevada son la coagulopatía y el síndrome de diferenciación.

COAGULOPATÍA

La coagulopatía asociada a la LPA constituye una de las emergencias médicas en la hematología,

Tabla 22. Recomendaciones de persistencia o recaída molecular

	Nivel de evidencia
Paciente con recaída molecular (definida como 2 PCR sucesivas positivas con transcriptos de PLM-RARA estables o en incremento en muestras independientes analizadas en 2 laboratorios), se debe iniciar terapia preventiva para prevenir la recaída franca (hematológica)	IIa-B
El tratamiento de salvamento se deberá considerar en función del tratamiento usado como primera línea. – Pacientes que recayeron tras recibir ATRA+QT deberán ser manejados con ATRA+ATO – Pacientes que recayeron tras recibir ATRA+ATO – Se podrá omitir el tratamiento cruzado en aquellos pacientes que presentaron una recaída tardía (> 2 años)	IV-C
Pacientes que alcanzaron una segunda remisión molecular deberán recibir intensificación, idealmente con trasplante o QT	IV-C
El trasplante alogénico está indicado en pacientes que no alcanzaron una segunda remisión molecular	IV-C
El trasplante autólogo es la primera opción en pacientes que alcanzaron una EMR no detectable en médula ósea y una PCR negativa	IIa-B
Para pacientes en quienes el trasplante no es una opción, se deberán repetir ciclos de ATO con o sin ATRA o con QT	IV-C
Para pacientes con recaída a SNC, el tratamiento de inducción consistirá en QT intratecales 3 veces por semana con metotrexato, esteroide y citarabina hasta negativizar la enfermedad en LCR, seguida de 6 a 10 aplicaciones de QT intratecales	IV-C

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; EMR: enfermedad mínima residual; QT: quimioterapia; SNC: sistema nervioso central; LCR: líquido cefalorraquídeo.

puede producir hemorragia en un 40% de los pacientes, con una mortalidad por hemorragia temprana de hasta de un 10 a 20%.

El espectro clínico comprende una CID e hiperfibrolisis primaria, las cuales pueden estar presentes desde el momento del diagnóstico o producirse en el transcurso del tratamiento con QT. Las complicaciones trombóticas son menos frecuentes¹³⁷.

FISIOPATOLOGÍA

Se tiene conocimiento de algunos factores que pueden ser de importancia para desencadenar estas alteraciones.

Factor tisular (FT), que forma un complejo con el factor VII para activar los factores X y IX, culminando en la generación de trombina, que a su vez escinde el fibrinógeno en fibrina. El resultado final de este

Tabla 23. Mutaciones del gen RARA

Mutación RARA	Alteración genética	Respuesta a ATRA	Respuesta a ATO	Número de casos
ZBTB16-RARA	t (11;17)(q23;q21)	Pobre respuesta	Pobre respuesta	> 30
NPM-RARA	t (5;17)(q35;q21)	Sensible	NR	?
NuMA-RARA	t (11;17)(q13;q21)	Sensible	NR	1
STAT5b-RARA	der (17)	Pobre respuesta	Pobre respuesta	9
PRKAR1A-RARA	t (17;17)(q21;q24) or del (17)(q21;q24)	Sensible	Sensible	1
FIP1L1-RARA	t (4;17)(q12;q21)	Sensible en un caso	NR	2
BCoR-RARA	t (X; 17)(p11;q21)	Sensible en 2 casos	Resistente en 1 caso	2
OBFC2A-RARA	t (2;17)(q32;q21)	Sensible en 1 caso	NR	1
TBLR1-RARA	t (3;17)(q26;q21)	Resistente	NR	1
GTF2I-RARA	t (7;17)(q11;q21)	Sensible	Sensible	1
IRF2BP2-RARA	(1;17)(q42;q21)	Sensible	Sensible	3
FNDC3B-RARA	t (1;17)(q42;q21)	Sensible	Sensible	1

ATRA: ácido transretinoico; ATO: trióxido de arsénico; NR: .

Adaptada de Chen, et al., 2014³²; Li, et al., 2015³³; Yin, et al., 2015³⁴; Cheng, et al., 2017³⁵.

aumento de expresión de FT es una coagulopatía de consumo, con disminución de los factores de coagulación y fibrinógeno, junto con fibrinólisis secundaria, que se desencadena por la presencia de fibrina.

Los altos niveles de subproductos de la activación de la coagulación observados en los pacientes con LPA, como los dímeros D, son una prueba adicional de apoyo de este proceso de consumo.

La inducción de la diferenciación de células leucémicas con ATRA regula a la baja la expresión de FT, factores procoagulantes y anexina II, mejorando el estado de hipercoagulabilidad.

La muerte de las células LPA por NETosis (una vía de muerte distinta de la apoptosis y la necrosis) libera cromatina extracelular y fosfatidilserina, que contribuyen a un estado de hipercoagulabilidad al aumentar la generación de trombina y la formación de fibrina, dañando las células endoteliales y convirtiéndolas en un fenotipo procoagulante, aumentando la generación de plasmina¹³⁸.

La hiperfibrinólisis es el resultado de la expresión de la anexina II, activador del plasminógeno tisular y urocinasa, así como de una deficiencia adquirida de antiplasmina alfa-2 e inhibidor del activador del plasminógeno-1. La expresión de anexina II aumenta en la superficie de los promielocitos leucémicos. La anexina II se une al plasminógeno y su activador, el activador del plasminógeno tisular, aumentando la formación de plasmina¹³⁹.

La inducción de la diferenciación de las células tumorales con ácido retinoico más la terapia de apoyo adecuada pueden conducir a una mejoría rápida de la coagulopatía, principalmente al reducir el estado de hipercoagulabilidad, pero con poco efecto sobre la vía hiperfibrinolítica.

El diagnóstico es clínico y con apoyo de gabinete, se pueden utilizar los *scores* de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) para el diagnóstico de CID inducido por LPA (Tabla 24).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la coagulopatía asociada a LPA puede ser difícil y debe manejarse con gran atención a los cambios clínicos, además del apoyo del laboratorio. Los parámetros de coagulación, incluidos fibrinógeno, dímero D, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y recuentos de plaquetas deben controlarse de cerca (Tablas 25 y 26)¹⁴⁰.

SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN

El síndrome de diferenciación (anteriormente «síndrome de ATRA o tormenta de citocinas») se produce en aproximadamente el 25% de los pacientes con LPA dentro de dos a 21 días después del inicio del tratamiento, y se ve con más frecuencia en pacientes con leucocitosis.

Tabla 24. Índice de la International Society on Thrombosis and Haemostasis para diagnóstico de coagulación intravascular diseminada (CID) aguda*

Puntaje	0	1	2	3
Plaquetas	> 100	< 100	< 50	
PDF o DD	N		<5 x LSN	≥ 5 x LSN
TP	< 3 s	≥ 3 s o INR > 1.3	≥ 6 s o INR 1.5	
Fibrinógeno	> 1 g/l	≤ 1 g/l		

*Aplicar el índice solo a pacientes con una enfermedad de base conocidamente asociada con CID. Un puntaje ≥ 5 tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 98% para el diagnóstico de CID. Considerar repetir en 1 o 2 días.
LSN: límite superior normal; s: segundos; INR: razón normalizada internacional;
PDF: productos de degradación del fibrinógeno; DD: dímero D; TP: tiempo de protrombina.
Adaptada de Levi, et al., 2018³⁹.

La etiología del SD no se comprende completamente, se ha relacionado con una gran carga de células mieloides en maduración y su producción de citocinas inflamatorias (Tabla 27)¹⁴¹.

Cuadro clínico y diagnóstico

La presentación clínica se caracteriza por fiebre, edema periférico, infiltrados pulmonares, dificultad respiratoria, hipotensión, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y serositis.

El diagnóstico de SD se basa en la presentación clínica y la terapia de diferenciación para la LPA y está respaldado por una respuesta al tratamiento y la exclusión de diagnósticos alternativos.

Un diagnóstico presuntivo (basado en ≥ 1 características clínicas) (Tabla 28) permite el inicio del tratamiento con glucocorticoides. La presencia de tres o más características es suficiente para un diagnóstico clínico confiable de SD en ausencia de otra causa, principalmente sepsis¹⁴².

Tratamiento

El reconocimiento temprano y el manejo agresivo con terapia con dexametasona 10 mg por vía intravenosa cada 12 horas durante al menos tres días o hasta que se resuelvan la fiebre, la disnea y la hipoxemia, seguido de un ciclo de disminución (p. ej., reducción del 50% cada dos o tres días), han sido medidas eficaces en la mayoría de los pacientes.

Otras intervenciones terapéuticas como el cese temporal de ATRA o ATO, leucoféresis o el inicio inmediato de QT citotóxica no han sido efectivas después de que se establece la dificultad respiratoria.

Tabla 25. Intervenciones que reducen el riesgo de hemorragia grave o mortal en la leucemia promielocítica aguda (LPA)

Intervención	Evidencia
Inicio rápido de ATRA	El inicio de ATRA disminuye rápidamente los marcadores de coagulopatía. Estudios sobre si el inicio temprano de ATRA reduce los efectos graves/hemorragias fatales han sido retrospectivos y variables en sus resultados
Evitar procedimientos invasivos	No hay datos sobre complicaciones hemorrágicas después de procedimientos invasivos, sin embargo, rara vez son necesarios y generalmente evitables. Las pautas de consenso publicadas abogan por evitarlos
Soporte transfusional	No existen datos rigurosos que respalden ningún umbral o régimen de transfusión en particular. Las pautas de consenso publicadas a menudo abogan umbrales específicos, aunque no se sabe si mejoran los resultados
Citorreducción	El recuento de leucocitos es el mejor y más consistente predictor del riesgo de hemorragia grave y mortal, sin embargo, no se sabe si una citorreducción más rápida o intensiva reduce el riesgo de hemorragia
Heparina	La heparina terapéutica en dosis bajas tiene algunos fundamentos teóricos en el contexto de la CID. Sin embargo, su uso se ha asociado con un aumento en el número de transfusiones y mayor riesgo de hemorragia tardía, sin ningún beneficio concurrente
Trombomodulina	Pequeñas series de casos han mostrado una rápida mejoría de los parámetros de laboratorio de CID entre los pacientes con LPA. Una sola cohorte de LPA retrospectiva demostró una reducción de la muerte por hemorragia. Un gran ensayo prospectivo no mostró tal beneficio de supervivencia entre los pacientes con CID por sepsis
Antifibrinolíticos	El estudio retrospectivo más grande de antifibrinolíticos en LPA no demostró mejoría en los requerimientos de transfusión, hemorragia mayor o muerte. Cualquier evidencia de beneficio se ha limitado a mejoras en los marcadores de laboratorio y los requisitos de transfusión en series de casos pequeños
Factor VIIa recombinante	Un estudio prospectivo que incluyó a muchos pacientes con LPA arrojó tasas más altas de respuesta hemostática, cese del sangrado y menor tiempo para controlar el sangrado, sin embargo, ningún beneficio en la supervivencia. Dos grandes metaanálisis en todas las indicaciones tampoco han demostrado ningún beneficio en la supervivencia

ATRA: ácido transretinoico; CID: coagulación intravascular diseminada.
Adaptada de Naymagon, et al., 2020¹⁴⁰.

Tabla 26. Recomendaciones para el apoyo transfusional

Terapia transfusional	Indicación
Plaquetas	Conteo plaquetario 20,000 a 30,000 μ l sin sangrado Conteo plaquetario 30,000 a 50,000 μ l con sangrado Procedimiento invasivo
Plasma fresco congelado	Tiempos de coagulación prolongados con hemorragia
Crioprecipitados	Fibrinógeno plasmático por debajo de 150 mg/dl

Tabla 27. Factores de riesgo para síndrome de diferenciación

Factores de riesgo asociados a síndrome de diferenciación
Leucocitosis > 10,000
Creatinina elevada \geq 1.4 mg/dl
Deshidrogenasa láctica > límite superior normal
IMC \geq 30
Porcentaje de blastos en sangre periférica > 70%

IMC: índice de masa corporal.

Adaptada de De Botton, et al., 1998¹⁴¹.**Tabla 28.** Diagnóstico presuntivo de síndrome de diferenciación

Fiebre \geq 38°C
Aumento de peso $>$ 5 kg
Hipotensión
Disnea
Opacidades radiográficas
Derrame pleural o pericárdico
Lesión renal aguda
Grave: \geq 4 características clínicas
Moderado: 3 características clínicas
Indeterminado: 1 a 2 características clínicas

Adaptada de Montesinos, et al., 2011¹⁴².

ATRA o ATO pueden reiniciarse en la mayoría de los casos una vez que se haya resuelto el síndrome^{143,144}.

Poblaciones especiales

Pacientes médica mente aptos con características adversas de LMA: para pacientes mayores, médica mente aptos con características citogenéticas/moleculares adversas, fuera de un ensayo clínico, se sugiere el tratamiento con DNR-citarabina liposomal (CPX-351) o un agente hipometilante (p. ej., decitabina o

azacitidina, cualquiera de los cuales puede combinarse con venetoclax) en lugar de terapia 7 + 3, regímenes alternativos de inducción de remisión, otros tratamientos de baja intensidad o terapia de soporte.

Para los pacientes con características de pronóstico adversas se considera que la decitabina y la azacitidina ofrecen un equilibrio más favorable en beneficios y toxicidades que la terapia 7 + 3. La decitabina y la azacitidina logran remisiones en hasta dos tercios de los pacientes mayores con LMA y pueden prolongar la supervivencia en comparación con la terapia de soporte, y la decitabina parece ser efectiva en pacientes con LMA con mutaciones en TP53 y/o pobres características citogenéticas.

Debido a que el alo-HCT puede ser una consideración para la terapia posterior a la remisión en pacientes de edad avanzada con características moleculares citogenéticas/moleculares adversas, se sugiere la tipificación de HLA en el momento del diagnóstico y la derivación para la consulta de trasplante temprano en el curso de la atención.

El uso de decitabina para el tratamiento de la LMA y los estudios de agentes hipometilantes vs. terapia de inducción de remisión intensiva o tratamiento de soporte en pacientes de edad avanzada se analizan a continuación.

Pronóstico favorable/intermedio

TERAPIA INTENSIVA

Para los pacientes con características pronósticas favorables o intermedias de LMA que se consideran capaces de tolerar la inducción de remisión intensiva, tratamos con intención curativa utilizando terapia 7 + 3. La DNR-citarabina liposómica es una alternativa aceptable cuando está disponible.

Pacientes adultos mayores o en mal estado funcional (ECOG 2-4)

La combinación de azacitidina con sorafenib en pacientes con FLT3-ITD ha reportado tasas de respuesta del 77%¹⁴⁵.

Azacitidina a 75 mg/ m^2 durante cinco días o decitabina a 20 mg/ m^2 por siete días más vadastuximab a 10 mcg/kg cada cuatro semanas demostró tasa de respuesta global del 74%¹⁴⁶.

En un estudio fase II, la combinación de dosis bajas de ARAC más venetoclax mostró una supervivencia a un año del 74%¹⁴⁷.

Leucemia mieloide aguda secundaria

Las neoplasias mieloides relacionadas con tratamiento son una entidad descrita en la clasificación de las neoplasias hematológicas de la OMS en su revisión del 2016. La LMA relacionada con tratamiento (LMA-t) y el SMD relacionado con tratamiento (SMD-t) son las principales entidades¹⁴⁸.

Concepto

La LMA-t es una entidad desarrollada en sobrevivientes a una neoplasia primaria y con exposición a terapia citotóxica o radioterapia como tratamiento de esta. Esto genera eventos mutacionales inducidos por mecanismos que aún no son claros. El tiempo de exposición a un agente y la aparición de la LMA-t se conoce como latencia, y esta suele estar relacionada al agente recibido¹⁴⁹.

LMA secundaria se refiere al desarrollo de un grupo de heterogéneo LMA después de un SMD o NMP o el antecedente de exposición previa a terapia citotóxica y/o radioterapia.

No existe diferencia en el criterio diagnóstico de la LMA-t con respecto a la LMA primaria. Aunque en los últimos años, el identificar la LMA-t como una población de alto riesgo ha generado inquietudes para aclarar la biología y las diferencias en la respuesta a tratamiento y supervivencia de esta¹⁵⁰.

Se considera como una entidad de mal pronóstico por el desarrollo frecuente en edad avanzada y el asociarse a citogenética del alto riesgo. Corresponde al 26% de los casos de LMA, la respuesta de remisión es baja, con un porcentaje del 39 al 54% de respuesta, independientemente del riesgo citogenético del paciente. La edad es un factor pronóstico para la supervivencia, siendo su mediana para menores de 55 años de 14 meses, de 55 a 74 años de nueve meses y mayores de 75 años de ocho meses¹⁵¹.

Los regímenes de QT combinada son el estándar histórico de inducción para las LMA *de novo* y LMA secundaria en el esquema 7 + 3, logrando una tasa de respuesta de RC del 52%, con una SG de 10 meses.

Otros esquemas de tratamiento están basados en DNR liposomal (CPX-351), recomendada para

pacientes menores o mayores de 60 años que son candidatos a QT intensiva con historia previa de SMD o leucemia mieloide crónica; autorizado por la FDA y la EMA, con aprobación del estudio fase III vs. 7 + 3 en pacientes de 60 a 75 años, con una tasa de RC del 37.4 vs. 24.4%, así como incremento de supervivencia global de 9.5 vs. meses para los tratados con 7 + 3¹⁵².

Ivosidenib

Dirigido a IDH1 e IDH2 con una frecuencia de presentación del 4 y 21%, respectivamente, en los pacientes con LMA secundaria a SMD. Se encuentra actualmente en estudio clínico fase I la combinación de ivosidenib vía oral más el esquema FLAG, aún sin resultados publicados¹⁵³.

TERAPIA NO INTENSIVA

Como hemos mencionado, la LMA secundaria frecuentemente está asociada a pacientes añosos, sin embargo, esto no los hace de primera instancia candidatos a QT intensiva, por lo que se debe considerar que sean candidatos a QT de menor intensidad, incluidos los hipometilantes, ya sea con azacitidina o decitabina, asociados o no con venetoclax, o como terapia única dosis bajas de AraC. En el estudio fase III AZA-001, con diagnóstico de LMA con SMD de reciente diagnóstico, en los casos de LMA secundaria en este grupo de pacientes solo se alcanzó una tasa de respuesta del 5% en con una SG de meses¹⁵⁴.

La terapia hipometilante con azacitidina o decitabina en monodroga se ha reservado para pacientes no elegibles a QT intensiva, ya que los estudios no han mostrado diferencias en supervivencia global y duración de la remisión¹⁵⁵.

El venetoclax se ha utilizado como tratamiento en pacientes no elegibles a QT intensiva o con falla a terapia hipometilante. La alta expresión de BCL-2 y BIM en mieloblastos fue encontrada en los respondedores a venetoclax, lo cual impactó en una mayor supervivencia de 364 días vs. 24 días en los no respondedores¹⁵⁶.

La terapia combinada con venetoclax-azacitidina vs. venetoclax-decitabina logra tasas de respuesta global del 76 vs. 71%, respectivamente, con una mediana de duración de 11.3 vs. meses¹⁵⁷.

Dentro de las alteraciones genéticas asociadas a LMA secundaria, la mutación de FLT3 generalmente es reportada en el 25% de las LMA *de novo*, en los casos de LMA secundaria esta alteración genética se presenta en el 13.5% de los casos. La midostaurina es una terapia anti-FLT3 con resultados en el estudio RATIFY, indicada en pacientes con LMA *de novo*; no se ha estudiado en paciente con LMA secundaria¹⁵⁸.

Síndrome de Down

Los pacientes con síndrome de Down (SD) tienen una mayor incidencia de LMA en relación con la población general, tienen características especiales (mayor incidencia de cardiopatías congénitas, predisposición a infecciones, anomalías inmunitarias), presentando toxicidad grave durante el tratamiento de QT. Sin embargo, la respuesta a la QT intensiva convencional es buena, con buen pronóstico, pero requieren de terapias de soporte más intensas, dada la mayor toxicidad que presentan. En este grupo de pacientes hay una mayor incidencia de LMA megaciocítica con alta sensibilidad a catarabina, incluso con dosis bajas, por lo que los pacientes con SD podrían beneficiarse de protocolos con decitabina y azacitidina; por la presencia de cardiopatías congénitas, en pacientes con SD la DNR-citarabina liposomal pueden ofrecer buenos resultados con una menor toxicidad^{159,160}.

Pacientes con enfermedad cardiaca

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia congestiva u otra enfermedad cardiaca requieren un control cuidadoso de las grandes cantidades de líquidos intravenosos utilizados durante la remisión de inducción y pueden influir en la decisión de usar medicamentos cardiotóxicos (p. ej., antraciclinas). Se debe realizar un estudio de la función cardiaca, especialmente para pacientes con antecedentes cardiacos, exposición previa a antraciclinas o síntomas cardiovasculares.

Aunque la terapia basada en antraciclinas se recomienda para la inducción de la remisión en pacientes con LMA, los pacientes con enfermedad cardiaca subyacente pueden no ser capaces de tolerar el uso de una antraciclina, ya que este agente es tóxico para las células cardíacas. Las antraciclinas no deben administrarse sistemáticamente a pacientes con una fracción de eyección basal inferior al 40%. Los pacientes con una fracción de eyección superior al 40%

pueden requerir monitoreo y hay pautas disponibles para esto.

Embarazo

Las mujeres embarazadas con leucemia aguda deben ser tratadas por un equipo multidisciplinario que incluya hematólogos, obstetras, neonatólogos, anestesiólogos, etc., lo cual, de acuerdo con las guías internacionales con un grado de recomendación 1C, mejorará los resultados tanto para la madre como para el producto¹⁶¹.

Debido a la baja frecuencia de neoplasias hematológicas durante el embarazo, la mayoría de la literatura se basa en estudios retrospectivos, opiniones de expertos y reportes de casos¹⁶².

La biopsia de MO, requerida para el diagnóstico de leucemia, se considera segura durante el embarazo y, por lo tanto, no debe evitarse ni retrasarse su realización¹⁶³.

El tratamiento específico debe darse de manera óptima y no diferir de aquel tratamiento dado a mujeres no embarazadas¹⁶⁴.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo (aumento del volumen plasmático, aclaramiento renal y oxidación hepática, tercer espacio y alteración de la unión a proteínas) afectan la distribución, el metabolismo y la excreción de los fármacos quimioterapéuticos, lo que resulta en una disminución de los niveles séricos de los fármacos^{158,165}.

La dosis de QT no deberá reducirse y se calculará de acuerdo con la superficie corporal actual de la mujer embarazada, realizando los ajustes necesarios debido a cambios en el peso durante el tratamiento^{159,166,167}.

La exposición a la QT en la fase de implantación (primeros 14 días después de la concepción) puede resultar en un aborto espontáneo (fenómeno de «todo o nada»: aborto espontáneo contra embrión normal), mientras que más tarde, en la fase de embriogénesis (día 14 a semana 8 después de la concepción) puede resultar en efectos teratogénicos y anomalías congénitas importantes^{168,169}.

Después del primer trimestre, la tasa de anomalías fetales es más baja y menos predecible, pero aún existe el riesgo de daño orgánico (especialmente en ojos, genitales, sistema hematopoyético y SNC), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), muerte intrauterina y parto prematuro¹⁷⁰.

Si las pacientes embarazadas presentan neutropenia febril (FN) debe evitarse el uso de quinolonas,

tetraciclinas y sulfonamidas (grado 1B). La anfotericina B o los derivados lipídicos son los antimicóticos de elección en el embarazo (grado 2C)^{159,171}.

El uso de G-CSF durante el embarazo se considera seguro¹⁷¹, así como de ondansetrón como antiemético¹⁷².

Cuando está indicada la anticoagulación, la heparina de bajo peso molecular es segura¹⁷³.

El parto pretérmino es un factor de riesgo independiente de trastornos del neurodesarrollo, disfunción pulmonar y trastornos oftálmicos¹⁷⁴. Por lo que el objetivo será continuar con el embarazo hasta al menos la semana 35 (administrando la QT requerida durante el embarazo) y evitar un parto temprano iatrogénico¹⁶³.

El parto debe planificarse al menos tres semanas después de la administración de la QT para evitar la mielosupresión materna y fetal^{159,167}.

El parto programado es más fácil de manejar que el parto espontáneo, por lo que, por lo general, se recomienda la inducción del trabajo de parto (grado 2C). La cesárea electiva solo deberá recomendarse según las indicaciones obstétricas (grado 2C)¹⁶¹.

La leucostasis puede causar la oclusión de los vasos retinianos y pulmonares, resultando en alteraciones visuales y disnea, respectivamente, sumándose además durante el embarazo la oclusión de los vasos placentarios, lo que lleva a un desarrollo fetal anormal¹⁷⁴. Por lo tanto, en pacientes embarazadas, al igual que en pacientes no embarazadas que presentan leucostasis sintomática, se debe realizar la leuocéresis de manera temprana. En los centros que no cuenten con dichos recursos puede utilizarse citarabina a dosis baja como citorreductor¹⁷⁵.

La QT de inducción estándar para la LMA es el régimen 7 + 3, que incluye una infusión continua de citarabina durante siete días en combinación con una infusión de antraciclina durante los primeros tres días. Ambos agentes son teratogénicos si se administran durante la organogénesis, por lo que, si es posible, tratará de evitarse su administración durante este periodo^{166,167,176,177}.

En las mujeres embarazadas diagnosticadas durante el primer trimestre, la práctica común era la interrupción temprana del embarazo y la administración inmediata de la terapia de inducción¹⁷². Esto debido a que cuando el diagnóstico de LMA se realiza en el primer trimestre, es poco probable que el embarazo tenga un resultado exitoso¹⁶¹. Sin embargo, a lo largo del tiempo dicha recomendación ha ido cambiando. Se ha demostrado que en las pacientes con leucemia, el principal

riesgo para el feto es la progresión de la enfermedad materna y la QT no debe posponerse.

Por lo que, a pesar de los riesgos, las razones a favor y en contra de una terminación electiva del embarazo deben discutirse con la paciente y respetar su decisión respecto a mantener o no el embarazo, con un grado de recomendación 2C, de acuerdo con guías internacionales¹⁶¹. Y no retrasar el inicio del tratamiento, ya que está bien establecido, con un grado de recomendación 1B, que las mujeres con diagnóstico de LMA durante el embarazo deben recibir tratamiento sin demora¹⁶¹.

En las pacientes diagnosticadas durante el segundo trimestre se puede continuar el embarazo y, sin retraso, administrar la terapia de inducción¹⁷⁸. Teniendo en mente, sin embargo, que la exposición a la QT durante el segundo y tercer trimestre todavía se asocia con una mayor incidencia de abortos espontáneos, partos pretérminos, RCIU y óbitos¹⁶⁹.

Notablemente, parte del resultado fetal inferior puede deberse principalmente a las consecuencias de la leucemia (anemia grave, neutropenia y trombocitopenia) y no solo al tratamiento en sí^{175,179,180}.

Las antraciclinas (IDR, DNR, epirubicina) son más fetotóxicas que la citarabina. La IDR es la más lipofílica y, por lo tanto, la más tóxica debido a su mayor capacidad para atravesar la placenta. Por lo tanto, las antraciclinas preferidas para utilizarse durante el embarazo son laDNR y la doxorubicina. La exposición fetal a estas tiene un riesgo relativamente bajo de generar anomalías fetales (malformaciones, muerte, abortos espontáneos e inmadurez) cuando se administra después del primer trimestre y los estudios de seguimiento a largo plazo no han demostrado toxicidad cardiaca^{166,167,181}.

Fiebre y neutropenia, tratamiento de soporte

Fiebre y neutropenia

Los pacientes con cáncer reciben terapia antineoplásica citotóxica suficiente para afectar adversamente la mielopoyesis y la integridad de la mucosa gastrointestinal, teniendo riesgo de infección invasiva debido a bacterias u hongos colonizadores que se translocan a través de las superficies de la mucosa intestinal.

La FN es una emergencia hematológica que requiere evaluación inmediata y tratamiento. Se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad. La fiebre puede ser el único signo de una infección

subyacente en pacientes neutropénicos con cáncer. La fiebre no reconocida y las infecciones no tratadas pueden provocar sepsis progresiva y, posiblemente, muerte. La importancia de la recuperación temprana, la detección, los antibióticos oportunos y el tratamiento son cruciales para obtener resultados favorables¹⁸².

La FN se define como una temperatura $> 3^{\circ}\text{C}$ o dos lecturas consecutivas $> 3^{\circ}\text{C}$ durante 2 h y un recuento absoluto de neutrófilos $< \times 10^9/\text{l}$, o se espera que caer por debajo de $\times 10^9/\text{l}$ ¹⁸¹.

La neutropenia, una disminución del recuento absoluto de neutrófilos, ocurre con frecuencia en los pacientes que reciben QT. Los neutrófilos son fundamentales para proporcionar defensa del huésped contra las infecciones, en particular las infecciones bacterianas y fúngicas. El riesgo de infección aumenta con la profundidad y la duración de la neutropenia, y el mayor riesgo se presenta en pacientes que experimentan neutropenia profunda y prolongada después de la QT de inducción para leucemia aguda¹⁸².

La mayoría de los regímenes de QT en dosis estándar se asocian con seis a ocho días de neutropenia, y la FN se observa en ~ 8 casos por 1,000 pacientes que reciben QT. La FN es responsable de una morbilidad considerable, ya que el 20-30% de los pacientes presentan complicaciones que requieren manejo hospitalario, con una mortalidad de ~ 10%¹⁸¹.

Las medidas preventivas contra infecciones en pacientes con cáncer incluyen la profilaxis inicial o la terapia preventiva con antimicrobianos de amplio espectro, agentes dirigidos contra las infecciones más comunes (p. ej., bacterianos, virales y fúngicos) en pacientes con alto riesgo¹⁸³.

En ausencia de una explicación alternativa, los médicos deben asumir que la fiebre en un paciente con neutropenia debido a la terapia del cáncer es el resultado de una infección. El enfoque diagnóstico inicial debe maximizar las posibilidades de establecer diagnósticos clínicos y microbiológicos que puedan afectar la elección y el pronóstico de los antibacterianos. Una evaluación sistemática debe incluir lo siguiente:

- Historia completa y examen físico para identificar focos infecciosos.
- Hemograma completo con recuento diferencial de leucocitos, hemoglobina y recuento de plaquetas; electrolitos séricos; concentraciones séricas de creatinina, nitrógeno ureico en sangre y lactato sérico, y pruebas de función hepática.
- Al menos dos conjuntos de hemocultivos de diferentes sitios anatómicos, incluido un sitio

periférico, así como un lumen de línea de un catéter venoso central, si está presente, aunque el panel de expertos reconoce que algunos centros pueden modificar esta práctica y utilizar solo cultivos periféricos, dado el potencial de resultados falsos positivos con hemocultivos del lumen de la línea de un catéter venoso central.

- Cultivos de otros sitios, como orina, tracto respiratorio inferior, LCR, heces o heridas, según esté clínicamente indicado.
- Estudio de imágenes de tórax para pacientes con signos y/o síntomas de infección del tracto respiratorio inferior.
- Pacientes con una enfermedad similar a la influenza (es decir, caracterizada por fiebre y tos y al menos uno de los siguientes: malestar, dolor de garganta, coriza, artralgias o mialgias) en el contexto de una enfermedad respiratoria estacional adquirida en la comunidad deben tener un hisopo nasofaríngeo para la detección de influenza. En algunos entornos, como los pacientes con estos síntomas en el contexto de una neoplasia maligna hematológica y un TCPH, se debe considerar seriamente la obtención de paneles virales expandidos para la detección de virus respiratorios adicionales (virus de la influenza, coronavirus, virus respiratorio sincitial, metaneumovirus humano, enterovirus y rinovirus).
- La evaluación debe realizarse pronto (es decir, dentro de los 15 minutos después de la clasificación, para los pacientes que presentan FN dentro de las seis semanas posteriores a la recepción de la QT).
- La primera dosis de la terapia empírica debe administrarse dentro de la hora posterior al triaje desde la presentación inicial¹⁸².
- Los pacientes que son atendidos en la clínica o en el departamento de emergencias por FN y cuyo grado de riesgo aún no se ha determinado que sea alto o bajo dentro de una hora deben recibir una dosis inicial intravenosa de terapia mientras se someten a evaluación.

Se recomienda la monoterapia con un fármaco betalactámico anti-*Pseudomonas*, como cefepima, un carbapenémico (p. ej., meropenem o imipenem-cilastatina) o piperacilina-tazobactam. Se pueden agregar otros antimicrobianos (p. ej., aminoglucósidos, fluoroquinolonas, vancomicina) al régimen inicial para el manejo de complicaciones (p. ej., hipotensión, neumonía) o si se sospecha o se prueba resistencia a los antimicrobianos.

La vancomicina (u otros agentes activos contra cocos grampositivos aeróbicos) no se recomienda como parte estándar del régimen antibiótico inicial para la fiebre y la neutropenia. Estos agentes deben considerarse para indicaciones clínicas específicas, incluida la sospecha de infección relacionada con el catéter, infección de piel o tejidos blandos, neumonía o inestabilidad hemodinámica¹⁸².

Se pueden considerar modificaciones al tratamiento empírico inicial para pacientes con riesgo de infección por los siguientes organismos resistentes a los antibióticos, particularmente si el estado del paciente es inestable o si el paciente tiene hemocultivos positivos sospechosos de bacterias resistentes: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente a la vancomicina (VRE), bacterias gramnegativas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y organismos productores de carbapenemasa, incluida la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Los factores de riesgo incluyen infección o colonización previa con el organismo y tratamiento en un hospital con altas tasas de endemidad¹⁸²:

- MRSA: considerar la adición temprana de vancomicina, linezolid o, en ausencia de evidencia de neumonía, daptomicina.
- VRE: considerar la adición temprana de linezolid o daptomicina.
- BLEE: considerar el uso temprano de un carbapenémico.
- KPC: considerar el uso temprano de polimixina-colistina o tigeciclina, un betalactámico más nuevo con actividad contra organismos gramnegativos resistentes como una alternativa menos tóxica y potencialmente más efectiva.

Las limitaciones de la rapidez y sensibilidad de los hemocultivos han generado interés en los marcadores séricos de inflamación, como la proteína C reactiva, las IL 6 y 8 y la procalcitonina, como posibles marcadores para orientar las decisiones sobre el uso de antimicrobianos.

Se debe utilizar el juicio clínico al seleccionar candidatos para el tratamiento ambulatorio.

Los pacientes con FN que están infectados por patógenos gramnegativos resistentes a fluoroquinolonas que también son corresistentes a betalactámicos/cefalosporinas deben tratarse como pacientes hospitalizados con un régimen a base de carbapenémicos que probablemente requiera múltiples dosis por día.

Los pacientes colonizados o con sospecha de tener una infección por MRSA, VRE o *Stenotrophomonas maltophilia* deben considerarse candidatos para el tratamiento hospitalario. Es poco probable que los pacientes sometidos terapia de inducción para la leucemia aguda sean candidatos adecuados para la terapia ambulatoria.

Los pacientes deben ser evaluados para su ingreso al hospital si ocurre cualquiera de las siguientes situaciones: los pacientes no mejoran después de dos a tres días de un régimen antibiótico inicial empírico de amplio espectro; recurrencia de la fiebre; nuevos signos o síntomas de infección; si el uso de medicamentos orales ya no es posible o tolerable; si se hace necesario un cambio en el régimen empírico o un fármaco antimicrobiano adicional, o si las pruebas microbiológicas identifican especies no susceptibles al régimen inicial¹⁸².

En pacientes con fiebre y neutropenia que sean candidatos adecuados para el tratamiento ambulatorio, la primera dosis de la terapia empírica debe administrarse en la clínica, el departamento de emergencias o el departamento del hospital después de que se haya documentado la fiebre y se hayan extraído muestras de sangre antes del tratamiento.

- Los pacientes deben ser observados durante ≥ 4 horas antes del alta.
- Los pacientes con FN y bajo riesgo de complicaciones médicas, en quienes la fiebre responde al tratamiento antibiótico empírico intravenoso intrahospitalario y permanecen clínicamente estables, se consideran elegibles para la transición a un régimen ambulatorio.

Para los pacientes con FN que están recibiendo tratamiento antibiótico ambulatorio se recomienda la terapia empírica oral con una fluoroquinolona (es decir, ciprofloxacino o levofloxacino) más amoxicilina/clavulanato (o más clindamicina, para aquellos con alergia a la penicilina)¹⁸³.

Factores estimulantes

Los factores de crecimiento hematopoyéticos se definen por su capacidad para promover la proliferación y diferenciación de progenitores hematopoyéticos en células sanguíneas maduras, generalmente regulan crecimiento y diferenciación de células mieloides y eritroides.

Los factores de crecimiento mieloide, como los G-CSF, se utilizan principalmente para reducir la incidencia de FN; sin embargo, no se recomiendan

durante la inducción en pacientes con leucemia promielocítica, ya que pueden aumentar el riesgo de síndrome de diferenciación. En el resto de los pacientes con LMA los factores de crecimiento se deben considerar durante la fase de inducción de QT con alto riesgo de sepsis, con la finalidad de acortar la duración de la neutropenia inducida por el tratamiento (12-20 días), ya que disminuyen los días de estancia hospitalaria (22-30 días) y los días de uso de antibiótico (17-10 días). Además, se ha demostrado que el uso de G-CSF mejora la supervivencia y respuesta al tratamiento de inducción, en particular en pacientes con LMA sin tratamiento previo, sin embargo, no hay evidencia de si los factores de crecimiento tienen un efecto positivo o impacto negativo en el resultado a largo plazo si se utiliza durante la consolidación.

Para los pacientes con LMA no existe un tratamiento establecido que no requiera el uso de sangre y sus derivados como parte del tratamiento de soporte, sin embargo, para aquellos pacientes que no acepten el uso de hemoderivados este panel de expertos resume algunas consideraciones para orientar el tratamiento y cuidados de apoyo:

- Discutir los objetivos de la atención con el paciente y establecer claramente las posibles complicaciones que puedan surgir sin transfusión.
- Será de utilidad determinar si el paciente aceptará otros productos sanguíneos.

El uso de agentes estimulantes de eritropoyetina en pacientes con LMA en fase de inducción a la remisión no se ha evaluado hasta ahora. Sin embargo, existen algunos artículos de su uso en el tratamiento de consolidación, en pacientes con niveles de hemoglobina menores a 11 g/dl, aplicándose una vez por semana durante un máximo de seis meses. Observando que el 83% de los pacientes alcanzó una hemoglobina de 12 g/dl sin apoyo de trasfusión, reducción de cuatro unidades de glóbulos rojos por paciente. Sin observar diferencias significativas en términos de eventos tromboembólicos, supervivencia general y SLE¹⁸⁴.

Soporte transfusional

Las transfusiones pueden abordar las necesidades paliativas relacionadas con la dificultad para respirar, las hemorragias y la fatiga severa. El alivio de estos síntomas debería ser, posiblemente, un objetivo similar al tratamiento del dolor, el estreñimiento o los síntomas obstructivos típicos de los pacientes con tumores sólidos.

A continuación se mencionan las recomendaciones de transfusión de los componentes sanguíneos en cuidados paliativos.

TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS

ERITROCITARIOS

Los síntomas como disnea, fatiga fácil, letargo, astenia y adinamia, en general, se pueden atribuir a la anemia relacionada con el cáncer *per se*, cuanto más en pacientes con leucemia aguda.

La anemia es común en las personas en cuidado paliativo, afectando a alrededor del 68-77%¹⁸⁵ de los pacientes con cáncer avanzado. La transfusión de glóbulos rojos se puede llevar a cabo en pacientes anémicos con síntomas como fatiga o dificultad para respirar, en un intento de aliviar síntomas, pero su papel en la reducción de la carga de síntomas en la población paliativa no está bien definido. Las guías de medicina basadas en evidencia no recomiendan transfusiones de glóbulos rojos de forma sistemática para corrección cifras de hemoglobina o en pacientes con enfermedades crónicas graves de quienes no se espera mejoría significativa en su condición, pero hay escasez de evidencia para definir tanto los riesgos como los beneficios en los pacientes con cuidados paliativos.

La hemoglobina clásicamente se ha considerado un marcador para indicar transfusión en casos de anemia. Este dato es variable, tal como fue analizado en un estudio que demostró que: rangos entre 8 y 14 g/dl de hemoglobina mejoraban la calidad de vida y la fatiga, sin embargo, la mejora era máxima entre 11 y 13 g/dl. Además, habrá pacientes que permanecerán sintomáticos a pesar de esta. Por lo tanto, cada caso tendrá que tratarse de manera independiente.

Se han sugerido diferentes valores de corte de hemoglobina siendo el de < 9 g/dl el más aceptado. Nuestro grupo emite las siguientes indicaciones específicas en el caso de leucemia aguda:

- Cifra de hemoglobina 9 g/dl en ausencia de sintomatología.
- Disnea o fatiga severa en pacientes con hemoglobina > 9 g/dl.
- Hemorragia aguda independientemente de la cifra de hemoglobina.

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Existen pocas recomendaciones específicas en cuanto a cifras de plaquetas para transfusión en pacientes hematológicos, sin embargo, estas

presentan mucha concordancia con guías para manejo de transfusión plaquetaria en trombocitopenia.

En pacientes con enfermedades malignas hematológicas se recomienda transfusión profiláctica con niveles de $10 \times 10^9/l$, aunque pueden ser más altos en pacientes que presentan fiebre, datos de sangrado, coagulopatía o hiperleucocitosis. Para aspirado y biopsia de MO, colocación y retirada de catéter central, se pueden realizar con conteos plaquetarios de $20 \times 10^9/l$. Para transfusión profiláctica en procedimientos, esto dependerá del tipo de procedimiento (Tabla 29)^{186,187}.

Algunos pacientes pueden presentar un incremento insuficiente en la cifra plaquetaria posterior a la transfusión por varias causas, el diagnóstico de refractariedad plaquetaria se hace cuando se documenta que existe un incremento pobre en la cifra plaquetaria en al menos dos transfusiones de unidades compatibles para ABO almacenadas por menos de 72 horas, ya sea por el porcentaje de respuesta de plaquetas o por incremento corregido.

La prevención de la aloinmunización para RhD por transfusión de plaquetas de donadores RhD positivos a pacientes RhD negativos se puede hacer, ya sea por aplicación de inmunoglobulina anti-D o mediante uso exclusivo de plaquetas de donador RhD negativo. Se recomienda el uso de hemocomponentes sometidos a leucorreducción para disminuir la refractariedad plaquetaria inmunitaria, así como las reacciones transfusionales y la infección por citomegalovirus^{188,189}.

Irradiación

En cuanto a la indicación de transfusión de hemocomponentes irradiados, esta se recomienda en pacientes que estén en tratamiento con análogos de las purinas como fludarabina y en pacientes en trasplante autólogo, siete días antes de la cosecha y hasta tres meses postrasplante o hasta seis meses en caso de TBI en el acondicionamiento. En el caso de trasplante alogénico se deben irradiar los hemocomponentes desde el acondicionamiento hasta los 12 meses postrasplante o hasta que la cuenta de linfocitos alcance $> 1 \times 10^9$ ¹⁹⁰.

Antiemesis

La incidencia y gravedad de las náuseas y/o vómitos en pacientes que reciben QT se ve afectada por numerosos factores, que incluyen:

- Agentes terapéuticos utilizados.

Tabla 29. Niveles para transfusión profiláctica

Indicación	Conteo plaquetario para iniciar la transfusión
Cirugía menor	$< 20 \times 10^9/l$
Cirugía mayor	$< 50 \times 10^9/l$
Punción lumbar	$< 50 \times 10^9/l$
Neurocirugía	$< 100 \times 10^9/l$

Adaptada de Lippi, et al., 2019¹⁸⁸.

- Dosificación de los agentes.
- Horario y vía de administración.
- Pacientes especiales.

Más del 90% de los pacientes que reciben QT tendrá episodios de vómito, sin embargo, si el paciente recibe tratamiento antiemético solo se presentará alrededor de un 30%. Comúnmente se clasifican como aguda, retardada, anticipatoria o refractaria. Las náuseas y/o vómitos de inicio agudo ocurren de unos pocos minutos a horas después de la administración de tratamiento de QT y comúnmente se resuelven dentro de las primeras 24 horas.

Las náuseas y/o vómitos de aparición tardía son aquellos que se desarrollan 24 horas después de la administración de QT, ocurren comúnmente con cisplatino, CY y antraciclinas.

Se denominan pacientes refractarios a quienes presentan náuseas o vómitos durante ciclos de QT con profilaxis antiemética y/o rescate que no ha sido eficaz en ciclos anteriores.

Las guías nacionales e internacionales describen cuatro categorías de potencial emetógeno para indicación de tratamiento. La clasificación de Hesketh-Grunberg, de la siguiente manera:

1. Riesgo alto: más del 90% experimentarán emesis aguda.
2. Riego moderado: entre el 30 y 90% experimentarán emesis aguda.
3. Riego emético bajo: entre el 10 y 30% presentarán emesis aguda.
4. Riesgo emético mínimo: menos del 10% lo experimentarán.

Los tratamientos comúnmente utilizados en leucemia aguda se consideran de riesgo alto emético, por lo que se recomienda lo expuesto en la tabla 30¹⁹⁰.

Cuidados paliativos

La medicina paliativa proporciona una evaluación y un tratamiento activo de las necesidades físicas,

psicosociales y espirituales de los pacientes con enfermedades graves y sus familias, independientemente de la curabilidad o la etapa de la enfermedad.

Las neoplasias hematológicas son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una variabilidad en el curso clínico de la enfermedad, con paradigmas en el tratamiento, así como con la posibilidad de curación.

La definición más reciente de cuidados paliativos de la OMS aboga por que los principios de los cuidados paliativos «deben aplicarse lo antes posible en el curso de cualquier enfermedad crónica y, en última instancia, mortal»; haciendo evidente la importancia de esta intervención temprana, a diferencia de lo que se tenía considerado en su definición anterior, donde solo se recomendaba el envío a cuidados paliativos a los pacientes que no respondían a la terapia curativa, limitando la función al último periodo de la vida¹⁹¹.

La evidencia de una integración temprana de los cuidados paliativos en la atención hematológica es pobre y se basa en pocos estudios observacionales, por lo que sigue sin haber un acuerdo sobre cuándo es el mejor momento para el envío de estos pacientes, convirtiéndose en un desafío importante el poder diseñar una intervención de cuidados paliativos que se integre de manera temprana junto con la atención oncohematológica desde el inicio de la enfermedad avanzada¹⁹².

Varios estudios han encontrado que los pacientes con neoplasias hematológicas tienden a recibir cuidados paliativos tardíamente, por lo tanto, de manera subóptima. Publicaciones recientes sugieren que el uso limitado de intervenciones en cuidados paliativos dentro de las neoplasias hematológicas puede ser atribuido a diversos factores: a) dificultad de definir e identificar con precisión las etapas finales de las neoplasias hematológicas; b) el predominio de los objetivos de tratamiento relacionados con el cáncer, incluso en pacientes con enfermedad en etapa tardía, y c) el escepticismo entre los hematólogos acerca de la importancia de los cuidados paliativos, que a veces son percibidos como barrera al tratamiento del cáncer o un riesgo para la moral del paciente.

Los pacientes con LMA tienen necesidades sustanciales de cuidados paliativos que a menudo no se satisfacen con la atención oncológica estándar¹⁹³.

El envío de los pacientes con neoplasias hematológicas a cuidados paliativos puede ser en las tres fases que se muestran en la tabla 31^{194,195}.

Dolor en el paciente con leucemia mieloide aguda

Los síntomas físicos más frecuentes en los pacientes con patologías hematológicas son fatiga, anorexia y dolor. Pueden desarrollarse otros síntomas como náuseas, estreñimiento, *delirium*, somnolencia, diarrea y disnea, asociados a citopenias o no, que, sin embargo, afectan la calidad de vida.

Tabla 30. Tratamiento antiemético

Primera línea:
Olanzapina 5-10 mg vía oral
Aprepitant 125 mg vía oral día uno, y posteriormente día dos y tres 80 mg
Fosaprepitant 150 mg IV cada 48 horas
Palonosetrón 0.25 mg IV cada 48 horas
Segunda línea:
Olanzapina 5-10 mg vía oral
Palonosetrón 0.25 mg IV cada 48 horas
Dexametasona 12 mg IV cada 24 horas

IV: intravenoso.

Tabla 31. Fases de envío a pacientes a cuidados paliativos

Durante el tratamiento	Sintomas físicos y deterioro en la calidad de vida resultado de la enfermedad Sintomas físicos resultado de la toxicidad ante un tratamiento intensivo Malestar psicológico, incluyendo síntomas de ansiedad y depresión Estrés traumático y estrés postraumático (especialmente en la leucemia aguda y en el trasplante de médula ósea) que suelen generar un aislamiento social Cuando el paciente necesita información para la toma de decisiones de su tratamiento y pronóstico
Durante la sobrevida	Síntomas físicos (especialmente en los trasplantes alogénicos) Malestar psicológico, incluyendo depresión, miedo a la recurrencia u otro síntoma de estrés postraumático Desgaste o sobrecarga económica Disfunción neurocognitiva Infertilidad Efectos tardíos resultado del manejo farmacológico
Al final de la vida	Síntomas de desgaste físico y psicológico Hospitalizaciones frecuentes y admisiones a UCI Recibiendo quimioterapia cerca del final Planeación de los cuidados paliativos avanzados Referencias e internamientos breves

UCI: unidad de cuidados intensivos.

En el 2020, de acuerdo con la IASP (*International Association for the Study of Pain*), se define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño¹⁹⁶.

Se experimentan distintos tipos de dolor, que pueden estar relacionados con la enfermedad, procedimientos diagnósticos/tratamientos (p. ej., con el uso de agentes quimioterapéuticos y su asociación con dolor neuropático), complicaciones secundarias a la enfermedad o coincidentes con ella.

El tratamiento debe ser individualizado, tomando en cuenta la evaluación multidimensional, exploración física y semiología del dolor¹⁹⁷.

Existen opciones disponibles para manejar eficazmente el dolor. Los objetivos de su manejo son: alivio, mejorar la función y devolverle al paciente calidad de vida. La mayoría de los tipos de dolor se pueden reducir para que el paciente esté lo más cómodo posible.

Se deben seguir recomendaciones de la escalera analgésica de la OMS:

- Analgésicos no opioides. En el tratamiento del dolor leve a moderado una alternativa es el paracetamol, 500 a 1,000 mg cada 4 h por vía oral (hasta 4 g/día), que proporciona efectos analgésicos periféricos y centrales al inhibir la síntesis de prostaglandinas y activación de vías serotoninérgicas. Parece tener un perfil más seguro que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque en presencia de insuficiencia hepática su uso requiere precaución. Se puede utilizar como agente único para aliviar dolor nociceptivo de leve a moderado y puede tener un perfil de seguridad mayor a los AINE en presencia de comorbilidades, como: función renal límite, antecedentes de úlceras pépticas y en el caso de administración concomitante de corticosteroides. Sin embargo, la administración de paracetamol puede enmascarar la fiebre, es conveniente vigilar su administración en pacientes neutropénicos.
- AINE. Los AINE deben usarse con precaución en pacientes con neoplasias hematológicas que normalmente tienen riesgo de hemorragia. Entre los AINE destacan los inhibidores de la ciclooxygenasa 2, al no ejercer ninguna influencia en el sistema hemostásico, por lo que pueden ser considerados en el manejo del dolor crónico en pacientes con neoplasias hematológicas y con trastornos en la coagulación; sin embargo, estos fármacos pueden

provocar efectos adversos cardiovasculares y renales. Por lo tanto, el uso de los AINE debe ser evaluado cuidadosamente y, siempre que sea posible, deben ser reemplazados por otros medicamentos, como paracetamol u opioides¹⁹⁸.

- Analgésicos opioides. Los opioides son los medicamentos de elección para tratar casos de dolor moderado a severo. Se clasifican como opioides débiles o fuertes, según la potencia de su efecto terapéutico y la intensidad del dolor (moderado o severo), por lo que se recomienda su uso de forma escalonada.

A continuación se menciona el uso de algunos opioides en el tratamiento del dolor¹⁹⁹:

- Tramadol (agonista puro débil): eliminación renal en un 90%, dosis en adultos de 1-2 mg/kg cada 6-8 h. Dosis máxima en pacientes oncológicos de 600 mg/día.
- Buprenorfina (agonista parcial): de 20 a 50 veces más potente que la morfina, eliminación por vía biliar y heces. Es ideal para uso en nefrópatas.
- Morfina (agonista puro): además de su efecto analgésico tiene un efecto sobre el centro respiratorio, reduce la respuesta a hipercapnia, tiene efecto ansiolítico, disminuye la precarga y es un vasodilatador venoso. Uso limitado o ajustado ante pacientes con daño renal o hepático y adultos mayores. Dosis inicial de 0.1 mg/kg en adultos.
- Fentanilo (agonista sintético): liposoluble, eliminación renal y hepática. Presentación en ampolla de 500 mcg/10 ml para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular. Transdérmico de 25 y 50 mcg/h, que se cambian cada 72 h.
- Agentes adyuvantes y tratamiento del dolor neuropático. La clase de analgésico adyuvante incluye cualquier agente que proporcione propiedades analgésicas, pero que su indicación principal sea diferente a la del alivio del dolor. Estos fármacos desempeñan un papel importante en el manejo del dolor, optimizan la analgesia y tienen un valor terapéutico crítico para el alivio del dolor en el contexto de condiciones neuropáticas generalmente. Los agentes adyuvantes más utilizados en neoplasias hematológicas están representados por los bisfosfonatos (pamidronato 90 mg/día cada 4 semanas intravenoso; zoledronato 4 mg/día cada 4 semanas intravenoso) y antidepresivos, principalmente tricíclicos (amitriptilina: 10-25 mg/día antes de acostarse por vía oral, hasta 75 mg/día

o menos si ocurren efectos secundarios), gabapentinoides, como la pregabalina (75 mg cada 12 h por vía oral, hasta 600 mg/día) y la gabapentina (200 mg cada 8 h por vía oral, hasta 1,800-3,600 mg/día).

Abordaje psicosocial en la leucemia mieloide aguda

La LMA, debido a la naturaleza crónica y las manifestaciones clínicas con las que se presenta, es evaluada como un acontecimiento estresante para el paciente, ya que el diagnóstico, evolución y pronóstico suponen un proceso de adaptación a la enfermedad que implica cambios cognitivos, afectivos e instrumentales. Aunado al diagnóstico de la enfermedad, la carga de los síntomas, los efectos secundarios de algunos tratamientos que habitualmente se utilizan para su control y los períodos de hospitalización pueden provocar en el paciente altos niveles de ansiedad y vulnerabilidad emocional que repercuten en todas las esferas de la vida²⁰⁰.

Es importante considerar que los efectos de una enfermedad como la LMA y sus tratamientos no solo afectan físicamente a la persona, sino también, y de forma muy importante, se presentan alteraciones en el ámbito social, emocional, familiar, económico, psicológico y espiritual²⁰¹. Además, la presencia de los diferentes síntomas y problemáticas que acompañan a la LMA pueden generar sufrimiento, que es una experiencia aversiva donde la persona percibe la existencia de distintos factores que interactúan y contribuyen a la disminución de la calidad de vida²⁰².

Dentro de este contexto, los cuidados paliativos son una opción para acompañar el tratamiento de la LMA. Son el cuidado holístico y activo de personas de cualquier edad que presentan sufrimiento importante relacionado con la salud debido a una enfermedad grave, especialmente en aquellas personas que se acercan al final de su vida. El objetivo primordial de los cuidados paliativos es mejorar la calidad de vida de los pacientes, sus familias y sus cuidadores²⁰³.

La atención psicológica que se brinda en los cuidados paliativos es fundamental desde el diagnóstico de la enfermedad, durante el tratamiento y en la etapa del final de la vida. La atención psicológica tiene como objetivo principal que el paciente desarrolle habilidades que le permitan aprender a adaptarse a la enfermedad, modificando sus esquemas habituales

de funcionamiento y utilizando mecanismos de afrontamiento efectivos, lo cual tendrá un efecto directo en la calidad de vida del paciente, su familia y sus cuidadores.

Cabe mencionar que las intervenciones psicológicas pueden ser de carácter preventivo, o bien para tratar algún problema específico. Por lo tanto, no tienen un curso predeterminado durante la enfermedad, sino que se construyen de acuerdo con un proceso de evaluación continua de las necesidades del paciente y de su familia, y están determinadas por las metas y los valores del paciente, lo que permite intervenir desde el diagnóstico de la LMA hasta los últimos días de vida del paciente e incluso dar seguimiento al duelo de los familiares y cuidadores²⁰⁴.

De manera general, el trabajo psicológico que se hace en cuidados paliativos con respecto a la LMA consiste en:

1. Evaluación sistemática para la detección oportuna de necesidades psicoemocionales y de información.
 2. Orientación y educación al paciente y su familia sobre la enfermedad y los tratamientos.
 3. Entrenar el paciente y su familia en habilidades que permitan establecer canales de comunicación con el personal de salud.
 4. Facilitar la integración del paciente en la toma de decisiones sobre sus tratamientos y cuidados.
 5. Entrenar en habilidades de regulación emocional y afrontamiento ante las demandas de la enfermedad.
 6. Facilitar la aceptación del diagnóstico y las limitaciones que implica la enfermedad.
 7. Brindar intervenciones psicológicas orientadas al control de síntomas, como dolor, insomnio, náuseas o disnea.
 8. Proveer acompañamiento espiritual al paciente y su familia durante el curso de la enfermedad.
 9. Dar acompañamiento y apoyo durante el duelo de los familiares una vez que el paciente ha fallecido.
- Los beneficios de la atención psicológica son múltiples, entre los cuales destacan: la reducción de síntomas de ansiedad y depresión, reducción de síntomas físicos como el dolor, aumento en la calidad de vida, sentido de control sobre la enfermedad, bienestar espiritual y funcionalidad del paciente²⁰⁵⁻²⁰⁸.

Financiamiento

Los autores recibieron financiamiento de Speaker Novartis, Amgen, Bristol y Asofarma.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik V, Paschka P, Roberts N, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid. *N Engl J Med.* 2016;374:2209-21.
2. Radtke I, Mullighan CG, Ishii M, Su X, Cheng J, Ma J, et al. Genomic analysis reveals few genetic alterations in pediatric acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:12944.
3. Walter MJ, Payton JE, Ries RE, Shannon WD, Deshmukh H, Zhao Y, et al. Acquired copy number alterations in adult acute myeloid leukemia genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:12950.
4. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368:2059.
5. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373:1136-52.
6. Hou H-A, Tien H-F. Genomic landscape in acute myeloid leukemia and its implications in risk classification and targeted therapies. *J Biomed Sci.* 2020;27:81.
7. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F, Terreros-Muñoz E, Carrillo A, Montaño-Figueroa E, et al. Acute myeloid leukemia in Mexico: the specific challenges of a developing country. Results from a multi center national registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(6):e295-e303.
8. Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Rodríguez-Zepeda MC, Martín-Trejo JA, Duarte-Rodríguez DA, et al. Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños. *Gac Med Mex.* 2016;152:66-77.
9. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica.* 2007;92:1389-98.
10. Pagana L, Pulsoni A, Tosti ME, Avvisati G, Mele L, Mele M, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukemia. *Br J Haematol.* 2001;112:109-17.
11. Kayser S, Dohner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood.* 2011;117:2137-45.
12. Derwich K, Mirkowski D, Skalska-Sadowska J. Acute myeloid leukemia in pediatric patients: A review about current diagnostic and treatment approaches [Internet]. IntechOpen; 2018. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/59051>
13. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371:2488-98.
14. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014;371:2477-87.
15. Xie M, Lu C, Wang J, McLellan MD, Johnson KJ, Wendl MC, et al. Age-related cancer mutations associated with clonal hematopoietic expansion. *Nat Med.* 2014;20(12):1472-8.
16. Meyers C, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2005;104:788-93.
17. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian R, et al. Initial diagnostic workup of acute leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141:1342.
18. Stein E, Shukla N, Altman J. American Society of Hematology Self-Assessment Program. 7th ed. American Society of Hematology; 2019. pp. 580-592.
19. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(1):3-15.
20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
21. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115:453-74.
22. De Haas V, Ismaila N, Advani A, Arber DA, Dabney RS, Patel-Donelly D, et al. Initial diagnostic work-up of acute leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(3):239-53.
23. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451-8.
24. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-47.
25. Strickland SA, Mohan SR, Savona MR. Unfavorable-risk acute myeloid leukemia dissected. *Curr Opin Hematol.* 2016;23:144-9.
26. Jahic A, Ilijazovic E, Hasic S, Arnautovic AC, Sabitovic D, Mesanovic S, et al. Prognostic parameters of acute myeloid leukemia at presentation. *Med Arch.* 2017;71(1):20-4.
27. Østgård LSG, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3641-9.
28. Kuykendall A, Dupleye N, Boissel N, Lancet JE, Welch JS. Acute myeloid leukemia: the good, the bad, and the ugly. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2018;23(38):555-73.
29. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2018;93(10):1267-91.
30. Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C, Bornhäuser M, Kramer M, Röllig C, et al.; For the Study Alliance Leukaemia (SAL). Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):207-14.
31. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol.* 2020;42:3-15.
32. Fernandez HZ, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;36:249-129.
33. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia aged 50 to 70 years: Results of the ALFA-9801 Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):808-14.
34. Alvarado IM, Guerra ALV, Mena ZV, Maricela OZ, Eugenia ER, Alvarez J, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults long-term results in a Mexican Medical Center. *Canc Therapy Oncol Int J.* 2018;10(5):555800.
35. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3360-8.
36. Willemze R, Suciu S, Meloni G, Labar Marie JP, Halkes CJ, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(3):219-28.
37. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood.* 1996;88(8):2841-51.
38. Patel JP, Gönen M, Figueredo ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Eng J Med.* 2012;366(12):1079-89.
39. Kainz B, Heintel D, Marculescu R, Schwarzsinger I, Sperr W, Le T, et al. Variable prognostic value of FLT3 internal tandem duplications in patients with de novo AML and a normal karyotype, t(15;17), t(8;21) or inv(16). *Hematol J.* 2002;3:283-9.
40. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield C, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:454-64.
41. Schlenk R, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salvender H, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood.* 2019;133(8):840.
42. Hills R, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):986-96.
43. Monfardini S. Can we better manage unfit older cancer patients? *Cancer Treat Rev.* 2009;35:485-6.
44. Balducci L, Cohen HJ, Engstrom PF, Ettinger DS, Halter J, Gordon LI, et al. Senior adult oncology clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005;3:572-90.

45. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer.* 2007;109:1114-24.
46. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs. conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015;126:291-9.
47. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, Milligan D, Kell WJ, Wheatley K, et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia.* 2013;27(1):75-81.
48. Wei AH, Montesinos W, Ivanov P, DiNardo V, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 2020;135(24):2137-45.
49. Jonas BA, Polley DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2019;33:2795-804.
50. Koreth J, Dphil M, Schlenk RF, Kopecky J, Honda S, Sierra J, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA.* 2009;301(22):2349-61.
51. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1525-52.
52. Polley DA, Bixby D, Perl A, Bhatt V, Altman J, Appelbaum F, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(1):16-27.
53. Choi J, Ritchey J, Prior JL, Holt M, Shannon WD, Deych E, et al. In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host disease without sacrificing graft-versus-leukemia. *Blood.* 2010;116(1):129-39.
54. Canga AG, Prieto AMS, Diez Liébana MJ, Martínez NF, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans - A mini-review. *AAPS J.* 2008;10(1):42-6.
55. Mueller B, Seipel K, Bacher U, Pabst T. Autologous Transplantation for Older Adults with AML. *Cancers (Basel).* 2018;10(340):1-12.
56. Loke J, Malladi R, Moss P, Craddock C. The role of allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukaemia: a triumph of hope and experience. *British Journal of Haematology.* 2020;188(1):129-146.
57. Gimenaam I, Suciu S, Mandelli F, Witte T de, Zittoun R, Gallo E, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the. *Blood.* 2003;102(4):1232-40.
58. Li Z, Liu Y, Wang Q, Chen L, Ma L, Hao S. Autologous stem cell transplantation is a viable postremission therapy for intermediate-risk acute myeloid leukemia in first complete remission in the absence of a matched identical sibling: A meta-analysis. *Acta Haematol.* 2019;141(3):164-75.
59. Yao J, Zhang G, Liang C, Li G, Chen X, Ma Q, et al. Combination of cytogenetic classification and MRD status correlates with outcome of autologous versus allogeneic stem cell transplantation in adults with primary acute myeloid leukemia in first remission. *Leuk Res.* 2017;55:97-104.
60. Li Z, Labopin M, Ciceri F, Blaise D, Tischer J, Ehninger G, et al. Haploid-identical transplantation outcomes for secondary acute myeloid leukemia: Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) study. *Am J Hematol.* 2018;93(6):769-77.
61. Rashidi A, Hamadani M, Zhang MJ, Wang HL, Abdel-Azim H, Aljurf M, et al. Outcomes of haploidentical vs. matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood Adv.* 2019;3(12):1826-36.
62. Maffini E, Labopin M, Blaise D, Ciceri F, Gülbaz Z, Deconinck E, et al. CD34+ cell dose effects on clinical outcomes after T-cell replete haploid-identical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia using peripheral blood stem cells. A study from the acute leukemia working Party of the European. *Am J Hematol.* 2020;95(8):892-9.
63. Murata M, Nishida T, Haneda M. A new preconditioning regimen with melphalan, busulphan and total body irradiation followed by low-dose immunosuppressant in allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 1999;105:799.
64. Bacigalupo A, Vitale V, Corvò R, Barra S, Lamparelli T, Gualandi F, et al. The combined effect of total body irradiation (TBI) and cyclosporin a (CyA) on the risk of relapse in patients with acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2000;108(1):99-104.
65. Ringdén O, Labopin M, Ehninger G, Niederwieser D, Olsson R, Basara N, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4570-7.
66. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, DiPersio JF, Agura E, Devine SM, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2013;122(24):3871-8.
67. Luger SM, Ringdén O, Zhang M-J, Perez WS, Bishop MR, Bornhäuser M, et al. Similar outcomes using myeloablative versus reduced intensity allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):203-11.
68. Scott BL. Results of a phase III randomized, multicenter study of allogeneic stem cell transplantation after high versus reduced intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: Blood and Marrow Transplant Clinical Trials network (BMTCTN) 0901. *Blood.* 2015;126(23):LBA-8.
69. Rashidi A, Walter RB, Tallman MS, Appelbaum FR, DiPersio JF. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: An evidence-based review of randomized trials. *Blood.* 2016;128(6):763-73.
70. Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, McGlave P, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 1988;6(4):583-7.
71. Ferrero D, Crisà E, Marmont F, Audisio E, Frairia C, Gaià V, et al. Survival improvement of poor-prognosis AML/MDS patients by maintenance treatment with low-dose chemotherapy and differentiating agents. *Ann Hematol.* 2014;93(8):1391-400.
72. Kröger N, Stübig T, Atanackovic D. Immune-modulating drugs and hypomethylating agents to prevent or treat relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):168-72.
73. Sockel K, Bornhaeuser M, Mischaak-Weissinger E, Treischel R, Wermke M, Unzicker C, et al. Lenalidomide maintenance after allogeneic HSCT seems to trigger acute graft-versus-host disease in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and del(5q): results of the LENAMAINT trial. *Haematologica.* 2012;97(9):e34-e35.
74. Molica M, Breccia M, Foa R, Jabbar E, Kadri TM. Maintenance therapy in AML: The past, the present and the future. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1254-65.
75. de Lima M, Giralt S, Thall PF, de Padua Silva L, Jones RB, Komanduri K, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed AML or MDS: a dose and schedule finding study. *Cancer.* 2010;116(23):5420-31.
76. Oshikawa G, Kakihana K, Saito M, Aoki J, Najima Y, Kobayashi T, et al. Post-transplant maintenance therapy with azacitidine and gemtuzumab ozogamicin for high-risk acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2015;169(5):756-9.
77. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, et al. Sorafenib as maintenance therapy post allogeneic stem cell transplantation for FLT3-ITD positive AML: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre SORMAIN trial. *Blood.* 2018;132(661).
78. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Mims AS, Pratz KW, Savona MR, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood.* 2021;137(13):1792-803.
79. Horowitz M, Schreiber H, Elder A, Heidenreich O, Vormoor J, Toffalori C, et al. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(11):1379-89.
80. Craddock C, Hoelzer D, Komanduri KV. Current status and future clinical directions in the prevention and treatment of relapse following hematopoietic transplantation for acute myeloid and lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(1):6-16.
81. Claiborne J, Bandyopadhyay D, Roberts C, Hawks K, Aziz M, Simmons G, et al. Managing post allograft relapse of myeloid neoplasms: azacitidine and donor lymphocyte infusions as salvage therapy. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(11):2733-43.
82. Dholaria B, Savani BN, Labopin M, Luznik L, Ruggeri A, Mielke S, et al. Clinical applications of donor lymphocyte infusion from an HLA-haploid-identical donor: Consensus recommendations from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica.* 2020;105(1):47-58.
83. Nagler A, Labopin M, Dholaria B, Finke J, Brecht A, Schanz U, et al. Second allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukaemia: a study on behalf of the Acute Leukaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol.* 2019;186(5):767-76.
84. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018;131:1275-91.
85. van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al; On behalf of the EuroFlow Consortium. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional Flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia.* 2012;26:1938-43.

86. van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia.* 2012;26(9):1908-75.
87. Shook D, Couston-Smith E, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Campana D. Minimal residual disease quantitation in acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(Suppl 3):S281-S285.
88. Döhner H, Weisdorf D, Bloomfield C. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1136-52.
89. Rowe J, Tallman M. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010;116(17):3147-56.
90. DiNardo C, Wei A. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood.* 2020;135(2):85-96.
91. Forman S, Rowe J. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood.* 2013;121(7):1077-82.
92. DeWolf S, Tallman M. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood.* 2020;136(9):1023-32.
93. Chen B, Li X, Wang F, Zhou Y, Chen B. Analysis of clinical features and prognosis in patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia - Results from our Center. *Clin Oncol Res.* 2020;96:1-6.
94. Breems D, van Putten W, Huijgens P, Ossenkoppele G, Verhoef G, Verdonck L, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1969-78.
95. Maiti A, Rausch C, Cortes J, Pemmaraju N, Daver N, Ravandi F, et al. Outcomes of relapsed or refractory acute myeloid leukemia after frontline hypomethylating agent and venetoclax regimens. *Haematologica.* 2021;106(3):894-8.
96. Chen E, Garcia J. Does patient fitness play a role in determining first-line treatment of acute myeloid leukemia? *Hematology.* 2020;2020(1):41-50.
97. Rowe J, Kim H, Cassileth P, Lazarus H, Litzow M, Wiernik P, et al. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis. *Cancer.* 2010;116(21):5012-21.
98. Martin M, Augustin K, Uy G, Welch J, Hladnik L, Goyal S, et al. Salvage therapy for acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine, and idarubicin with or without gemtuzumab ozogamicin and with concurrent G-CSF. *Am J Hematol.* 2009;84(11):733-7.
99. Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, Wawrzyniak E, Cebula B, Holowiecki J, et al. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukem. *Eur J Haematol.* 2007;80(2):115-26.
100. Montillo M, Mirto S, Petti MC, Latagliata R, Magrin S, Pinto A, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 1998;58(2):105-9.
101. Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, Cullis JO, Czepulkowski B, Ras-sam SM, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-ID) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 1997;99(4):939-44.
102. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, Meloni G, Petti MC, Monarca B, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 1991;9(7):1210-4.
103. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease: AML Cytogenetics With CNS Involvement. *Cancer.* 2012;118(11):112-7.
104. Alakel N, Stözel F, Mohr B, Kramer M, Oelschlägel U, Röllig C, et al. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res.* 2017;9:97-102.
105. Colunga-Pedraza PR, Gomez-Cruz GB, Colunga-Pedraza JE, Ruiz-Argüelles GJ. Geographic hematology: Some observations in Mexico. *Acta Haematol.* 2018;140:114-20.
106. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2019;133(15):1630-43.
107. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Gómez-Rangel JD, Ruiz-Delgado GJ. More on geographic hematology. The breakpoint cluster regions of the PLM/RAR α fusion gene in Mexican mestizo patients with promyelocytic leukemia are different from those in caucasians. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(7):1365-68.
108. Rashidi A, Fisher SL. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Med Oncol.* 2013;30:625.
109. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.
110. Sainty D, Liso V, Cantù-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood.* 2000;96(4):1287.
111. McKenna RW, Parkin J, Bloomfield CD, Sundberg RD, Brunning RD. Acute promyelocytic leukaemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. *Br J Haematol.* 1982;50(2):201.
112. Larson RA, Kondo K, Vardiman JW. Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med.* 1984;76(5):827.
113. Bain B, Béné M. Morphological and immunophenotypic clues to the WHO categories of acute myeloid leukaemia. *Acta Haematol.* 2019;141:232-44.
114. Kita K, Nakase K, Miwa H, Masuya M, Nishii K, Morita N, et al. Phenotypical characteristics of acute myelocytic leukemia associated with the t(8;21)(q22;q22) chromosomal abnormality: frequent expression of immature B-cell antigen CD19 together with stem cell antigen CD34. *Blood.* 1992;80(2):470-7.
115. Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Otake S, Sakura T, et al. CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Leuk Res.* 2013;37(9):1021-6.
116. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RAR α , its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1999;93(10):3167.
117. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1997;337:1021-8.
118. Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high- risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood.* 2010;115:5137-46.
119. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte M del R, Jacomo RH, et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood.* 2013;121(11):1935-43.
120. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1295-305.
121. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, Gu BW, Li JM, Zhu YM, et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high-quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(15):5328-35.
122. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, Avvisati G, Rayón C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood.* 2000;96(4):1247-53.
123. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando S, Lacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(2):111-21.
124. Adès L, Chevret S, Raffoux E, de Botton S, Guerci A, Pigneux A, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5703-10.
125. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):504-10.
126. Estey EH, Giles FJ, Beran M, O'Brien S, Pierce SA, Faderl SH, et al. Experience with gemtuzumab ozogamicin ("mylotarg") and all-trans retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2002;99(11):4222-4.
127. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapanus S, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood.* 2010;115:1690-6.
128. Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte MR, et al. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL studies. *Ann Hematol.* 2015;94(8):1847-56.
129. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009;113(9):1875-91.
130. Yamamoto Y, Tsuzuki S, Tsuzuki M, Handa K, Inaguma Y, Emi N. BCOR as a novel fusion partner of retinoic acid receptor alpha in a t(X;17) (p11;q12) variant of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2010;116(20):4274-83.
131. Won D, Shin SY, Park C-J, Jang S, Chi HS, Lee KH, et al. OBFC2A/RARA: a novel fusion gene in variant acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2013;121(8):1432-5.
132. Chen Y, Li S, Zhou C, Li C, Ru K, Rao Q, et al. TBLR1 fuses to retinoid acid receptor α in a variant t(3;17)(q26;q21) translocation of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2014;124(6):936-45.
133. Li J, Zhong H-Y, Zhang Y, Xiao L, Bai LH, Liu SF, et al. GTF2I-RARA is a novel fusion transcript in a t(7;17) variant of acute promyelocytic leukaemia with clinical resistance to retinoic acid. *Br J Haematol.* 2015;168(6):904-8.

134. Yin CC, Jain N, Mehrotra M, Zhagn J, Protopopov A, Zuo Z, et al. Identification of a novel fusion gene, IRF2BP2-RARA, in acute promyelocytic leukemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(1):19-22.
135. Cheng CK, Wang AZ, Wong THY, Wan TSK, Cheung JS, Raghupathy R, et al. FNDC3B is another novel partner fused to RARA in the t(3;17) (q26;q21) variant of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2017;129(19):2705-9.
136. Mantha S, Tailman MS, Sofi GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol.* 2016;23(2):121-6.
137. Cao M, Li T, He Z, Wang L, Yang X, Kou Y, et al. Promyelocytic extracellular chromatin exacerbates coagulation and fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2017;129(13):1855.
138. Menell JS, Ceserman GM, Jacobina AT, McLaughlin MA, Lev EA, Hajjar KA. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1999;340(13):994.
139. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018;131(8):845-54.
140. Naymagon L, Mascarenhas J. Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia: Can it be predicted and prevented? *Leuk Res.* 2020;94:106356.
141. De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all-trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood.* 1998;92(8):2712-8.
142. Montesinos P, Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: experience of the pethema group and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011059.
143. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(4):775-83.
144. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2014;123(18):2777-82.
145. Pollyea DA, Dinardo CD, Thirman MJ. Results of a phase 1b study of venetoclax plus decitabine or azacitidine in untreated acute myeloid leukemia patients \geq 65 years ineligible for standard induction therapy. *J Clin Oncol.* 2016;128:34.
146. Fathi AT, Erba HP, Lancet JE. Vadastuximab Talirine Plus Hypomethylating Agents: A Well-Tolerated Regimen with High Remission Rate in Frontline Older Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood.* 2016;128:591.
147. Wei A, Strickland SA, Roboz GJ. Safety and Efficacy of Venetoclax Plus Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Patients Aged \geq 65 Years with Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2016;128:102.
148. Boddu P, Kantarjian H, Marcia-Manero G, Ravandi F, Verstovsek S, Jabbour E, et al. Treated secondary acute myeloid leukemia: a distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis. *Blood Adv.* 2017;1(17):1312-23.
149. Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, Claussen K, Lee MK, Churpek MM, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia. *Cancer.* 2016;122:304-11.
150. Kim S, Yoon SS, Hong J, Shin DY, Koh Y, Byun JM, et al. Characterization and prognosis of secondary acute myeloid leukemia in an Asian population: AML with antecedent hematological disease confers worst outcomes, irrespective of cytogenetic risk. *Anticancer Res.* 2020;40(5):2917-24.
151. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2018;36:2684-92.
152. Ivosidenib and Combination Chemotherapy for the Treatment of IDH1 Mutant Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04250051 [Internet]. National Institutes of Health, U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04250051>
153. Seymour JF, Döhner H, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer.* 2017;17:852.
154. Vachhani P, Al Yaacoub R, Miller A, Zhang F, Cronin TL, Ontiveros EP, et al. Intensive chemotherapy vs. hypomethylating agents in older adults with newly diagnosed high-risk acute myeloid leukemia: A single center experience. *Leuk Res.* 2018;75:29-35.
155. Huemer F, Melchardt T, Jansko B, Wahida A, Jilg S, Jost PJ, et al. Durable remissions with venetoclax monotherapy in secondary AML refractory to hypomethylating agents and high expression of BCL-2 and/or BIM. *Eur J Haematol.* 2019;102(5):437-41.
156. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2019;133(1):7-17.
157. US Food and Drug Administration. FDA approves gilteritinib for relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a FLT3 mutation [Internet]. US Food and Drug Administration; 2018 [consultado: 12 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-gilteritinib-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia-aml-flt3-mutatation>
158. Rajantie J, Siimes MA. Long-term prognosis of children with Down's syndrome and Leukaemia: a 34-year nation-wide experience. *J Intel Disabil Res.* 2003;47:617-21.
159. Bermúdez CM, Verdeguer MA, Jovaní CC, Cañete NA, Fernández JM, Ferris TJ, et al. Síndrome de Down y leucemia. *An Esp Pediatr.* 1998;48:593-8.
160. Ali S, Jones GL, Culligan DJ, Marsden PJ, Russell N, Embleton ND, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol.* 2015;170:487-95.
161. Barzilai M, Avivi I, Amit O. Hematological malignancies during pregnancy. *Mol Clin Oncol.* 2019;10(1):3-9.
162. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica.* 2007;92:1230-7.
163. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:989-1008.
164. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39:512-9.
165. Autio K, Rassnick KM, Bedford-Guaus SJ. Chemotherapy during pregnancy: A review of the literature. *Vet Comp Oncol.* 2007;5:61-75.
166. Abdel-Hady el S, Hemida RA, Gamal A, El-Zafarany M, Toson E, El-Bayoumi MA. Cancer during pregnancy: Perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286:283-6.
167. Vandebroucke T, Amant F. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: Comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:830-1.
168. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5:283-91.
169. Bokstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015;35:1052-62.
170. Boxer LA, Bolyard AA, Kelley ML, Marrero TM, Phan L, Bond JM, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. *Obstet Gynecol.* 2015;125:197-203.
171. Larimer MB, Dajani NK, Siegel ER, Eswaran H, Newport DJ, Stowe ZN. Antiemetic medications in pregnancy: A prospective investigation of obstetric and neurobehavioral outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:e1-e7.
172. Goland S, Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol Clin.* 2012;30:395-405.
173. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1515-28.
174. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. *Blood Rev.* 2012;26:117-22.
175. Chang A, Patel S. Treatment of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2015;49:48-68.
176. Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy: Pharmacokinetics and impact on foetal neurological development. *Facts Views Vis Obgyn.* 2010;2:278-86.
177. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: Embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol.* 2004;15:146-50.
178. McGregor AK, Das-Gupta E. Acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol.* 2015;170:441-2.
179. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood.* 2014;123:974-84.
180. Goldsmith C, Kalis J, Jeffers KD. Assessment of initial febrile neutropenia management in hospitalized cancer patients at a community cancer center. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(6):659-64.
181. Klasterlyk J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(5):111-8.
182. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of clinical oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1442-53.
183. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(7):882-913.
184. Michallet M, Goldet K, Sobh M, Morisset S, Chelghoum Y, Thomas X, et al. Prospective study of erythropoietin use on quality of life and cost effectiveness in acute myeloid leukemia and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Cancer.* 2013;119:107-14.
185. Birgegard G, Aapro MS, Bokemayer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology.* 2005;68(suppl 1):3-11.

186. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;36:283-99.
187. Cohn S. Platelet transfusion refractoriness: how do I diagnose and manage? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):527-32.
188. Lippi G, Favaro EJ, Buoro S. Platelet Transfusion Thresholds: How low can we go in respect to platelet counting? *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(3):238-44.
189. Manduzio P. Transfusion-associated graft-versus-host disease: A concise review. *Hematol Rep.* 2018;10:7724.
190. Basch E, Prestreud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2011;29:4189.
191. Brown E, Bennett M. Survey of blood transfusion practice for palliative care patients in Yorkshire: Implications for clinical care. *J Palliat Med.* 2007;10(4):919-22.
192. Hochman MJ, Yu Y, Wolf SP, Samsa GP, Kamal AH, LeBlanc TW. Comparing the palliative care needs of patients with hematologic and solid malignancies. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(1):82-88.e1.
193. LeBlanc TW, Roeland E, El-Jawahri A. Early palliative care for patients with hematologic malignancies: is it really so difficult to achieve? *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12:300-8.
194. Moreno-Alonso D, Porta-Sales J, Monforte-Royo C, Treliis-Navarro J, Sureda-Balarí A, Fernández de Sevilla-Ribosa A. Palliative care in patients with haematological neoplasms. *Palliat Med.* 2018;32(1):79-105.
195. Oeschle K. Palliative care in patients with hematological malignancies. *Oncol Res Treat.* 2019;42(1-2):25-30.
196. LeBlanc TW, El-Jawahri A. When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:471-8.
197. Niscola P, Tendas A, Scaramucci L, Giovannini M, Cupelli L, de Sanctis V, et al. Pain in malignant hematology. *Expert Rev Hematol.* 2011;4(1):81-93.
198. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, Howell D, Dudgeon D, Atzema C, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1151-8.
199. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Interv Aging.* 2011;6:243-59.
200. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv.* 2020;4(15):3528-49.
201. Albrecht TA, Boyiadzis M, Elswick RK, Starkweather A, Rosenzweig M. Symptom management and psychosocial needs of adults with acute myeloid leukemia during induction treatment: A pilot study. *Cancer Nurs.* 2017;40(6):E31-E38.
202. Salal S, Bruera E. Endoflife care matters: Palliative cancer care results in better care and lower costs. *Oncologist.* 2017;22(4):361-8.
203. Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK, Currow DC. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* Vol 1. Oxford University Press; 2015.
204. Radbruch L, de Lima L, Knaul F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, et al. Redefining palliative care-A new consensus-based definition. *J Pain Symptom Manage.* 2020;60(4):754-64.
205. Sánchez-Sosa JJ. Desde la prevención primaria hasta ayudar al bien morir: la interfaz intervención-investigación en psicología de la salud. En: Marín B. *La psicología de la salud en América Latina.* México: Porrúa; 1998. pp. 33-44.
206. Peralta VB, Gulini M, Cruzado JA, Barbero J. Intervención psicológica en un caso de leucemia mielode aguda con problemas de adaptación a la hospitalización y trastorno psicótico inducido por substancias. *Psicocología.* 2010;7(1):193-205.
207. Fulton JJ, Newins AR, Porter LS, Ramos K. Psychotherapy targeting depression and anxiety for use in palliative care: A meta-analysis. *J Palliat Med.* 2018;21(7):1024-37.
208. Hsiao HJ, Chen SH, Jaing TH, Yang CP, Chang TY, Li MY, et al. Psychosocial interventions for reduction of distress in children with leukemia during bone marrow aspiration and lumbar puncture. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):278-84.