

# Guía de Práctica Clínica

## Manejo Multidisciplinario

### Leucemia Mieloide Aguda

#### (Versión preliminar)

La presente guía de práctica clínica es para uso exclusivo en todas las sedes asistenciales de la Red AUNA y su aplicación seguirá el respectivo programa oncológico (Oncoplus, Onco clásico pro y Onco Clásico) contratado por el paciente.

#### Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro; en publicaciones científicas y médicas; siempre que se citen expresamente los autores y a ONCOSALUD como institución con su logotipo adecuadamente.

**Referenciar como:** Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Leucemia Mieloide Aguda. Oncosalud - AUNA 2019.

Código	Acta de aprobación	Fecha de aprobación
GA.DC.G.18	00	31/07//2019

COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ONCOSALUD - AUNA		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA/ ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Jesús Canales V	Anestesiólogo	Director Médico de Clínica Delgado.
Dra. Viviana Pérez V.	Auditoría Médica	Director Médico de Red de Clínicas.
Dr. Frank Young T.	Cirugía Oncológica	Director Médico de Clínica Oncosalud.
Dra. Paola Montenegro B.	Oncología Médica	Subdirector Médico de Clínica Oncosalud.
Dr. Alfredo Aguilar C.	Oncología Médica	Director Científico y Académico Presidente del Comité de GPC.
Dr. Luis Mas L.	Oncología Médica	Miembro del Comité.
Dr. Víctor Rojas G.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité.
Dr. Néstor Juárez H.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité.
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radio-oncología	Miembro del Comité.
Dr. German Valenzuela	Medicina Interna	Miembro del Comité.

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA / ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. César Samanez F.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dra. Shirley Quintana T.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dra. Lourdes López Ch.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dr. Daniel Enríquez V.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncólogo	Colaborador Experto
Dr. Cristian Rau V.	Radioncólogo	Colaborador Experto
Dr. Jorge Guerrero	Radiólogo	Colaborador Experto
Dr. Manuel Villarán L.	Epidemiología	Colaborador experto
MSc. Claudio Flores F.	Estadístico	Consultor estadístico
Dra. Karina Aliaga LI.	Jefe de la Unidad de Guías de Práctica Clínica Oncología Médica	Revisión y aprobación de la guía
Dra. Cindy Alcarraz M.	Oncología Médica y Consultoría metodológica	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
Dr. Alonso Díaz S.	Oncología Médica	Búsqueda sistemática, revisión de la evidencia. Redacción de la guía.

MSc. Gisely Hljar G	Epidemióloga Metodólogo de Medicina basada en Evidencia	Revisión de la metodología: Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
---------------------	---	---

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA		
NOMBRE COMPLETO	ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Jordi Esteve Reyner	Hemato-oncólogo Hospital Clínic de Barcelona.	Revisor Experto

### Conflictos de interés

Para asegurar la más alta integridad y confianza pública en las actividades de los colaboradores expertos y el equipo elaborador de la guía; cada uno declaró sus conflictos de interés según el Formulario para Declaración de Conflictos de Interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), el cual contempla declarar cualquier potencial conflicto de interés personal y/o de un familiar inmediato en el área financiera, profesional u otros que pudieran afectar la objetividad e independencia de los resultados.

El Comité de Guías de Práctica Clínica, revisó los formularios de cada uno de los participantes donde ninguno de los colaboradores expertos declaró un potencial conflicto de interés.

### Entidad financiadora

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

### Proceso de elaboración de la guía

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado en consenso con el Comité de Guías de Prácticas Clínicas y el Equipo GPC, el cual se encuentra en el documento de gestión AUNA: "Plan para la elaboración de Guías de Prácticas Clínicas adaptadas" (2).

Se inició el proceso con la estrategia de búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica relacionadas al tópico de estudio y la evaluación de la calidad de las mismas se realizó a través del instrumento Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation (AGREE II); posteriormente se realizaron reuniones multidisciplinarias con los expertos para la aplicación de la herramienta Adaptation of international evidence based clinical practice guidelines: ADAPTE a las recomendaciones y valoración del Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para brindar la fuerza y dirección a las recomendaciones. Todo ello, dio como resultado una versión preliminar de la guía; la guía será evaluada por un revisor externo internacional conocedor del tema, quien brindará aportes de mejora con el fin de iniciar la etapa de implementación y/o aplicación de la GPC hasta su publicación final. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada ([Anexo N° 1](#)).

#### - Estrategia de búsqueda sistemática de GPC:

Se realizó la búsqueda por pares en bases de datos biomédicos ([Anexo N° 2](#)).

1. Se realizó la búsqueda bibliográfica en el metabuscador de datos biomédicos de Trip Database.

Se encontraron un total de 548 publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y 59 publicados en los últimos 5 años.

((acute myeloid leukemia or leukemia myeloid acute) and guidelines) from:2014 to:2019

2. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de Pubmed- Medline con los términos MESH.

Se encontraron un total de 61 publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y 14 publicados en los últimos 5 años.

((("leukemia, myeloid"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields]) OR "myeloid leukemia"[All Fields] OR ("leukemia"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields]) OR "leukemia myeloid"[All Fields] AND acute[All Fields]) OR ("leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "acute"[All Fields]) OR "acute myeloid leukemia"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields])) AND ((Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp]) AND ("2014/07/07"[PDAT] : "2019/05/30"[PDAT])))

3. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de OVID MEDLINE

Se encontraron un total de 23 publicación según los siguientes términos de búsqueda y 03 publicados en los últimos 5 años.

(exp leukemia myeloid acute/ or leukemia myeloid acute.ti,ab.) and guideline.mp. and ("2014" or "2015" or "2016" or "2017" or "2018" or "2019").yr.

4. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de ProQuest Central.

Se encontraron un total de 56 publicaciones según los siguientes términos de búsqueda 01 publicado en los últimos 5 años.

(ti(Acute Myeloid Leukemia) OR ab(Acute Myeloid Leukemia)) AND (ti(guideline) OR ab(guideline))

5. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos de la base de datos en el portal regional de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), con los términos:

Se encontraron un total de 01 publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

“Guía de práctica clínica” AND “Leucemia Mieloide Aguda”

6. Se realizó la búsqueda bibliográfica en el metabuscador de datos biomédicos de SciELO - Scientific Electronic Library Online.

Se encontraron un total de 00 publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

“Guía de práctica clínica” AND “Leucemia Mieloide Aguda”

7. Se realizó la búsqueda bibliográfica en el metabuscador de datos biomédicos de Epistemonikos.

Se encontraron un total de 00 publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

“acute myeloid leukemia” AND “clinical practice guidelines”

Además, se realizó la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de guías con los términos de búsqueda: “clinical practice guidelines” and “acute myeloid leukemia” ([Anexo N° 2](#)).

Se encontraron un total de 15 registros identificados en repositorios de instituciones elaboradoras y recopiladoras de GPC.

Organismos elaboradores (OE)	Organismos recopiladores (OR)
<p>American Society of Clinical Oncology (ASCO) <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a></p> <p>American College of Physicians <a href="https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines">https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines</a></p> <p>Alberta Health Services <a href="https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx">https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx</a></p> <p>Cancer Care Ontario. Program in evidence based care <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a></p> <p>Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), <a href="http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a> <a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/">http://www.cenetec.salud.gob.mx/</a></p> <p>Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica: Guías para la Práctica Clínica <a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au/">https://www.clinicalguidelines.gov.au/</a></p> <p>ESMO Clinical Practice Guideline <a href="http://www.esmo.org/Guidelines">http://www.esmo.org/Guidelines</a></p> <p>European Society of Surgical Oncology <a href="http://www.esso-surgeononline.org">www.esso-surgeononline.org</a></p> <p>IETSI – EsSalud <a href="http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm">http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm</a></p> <p>Ministerio de Salud de Colombia <a href="http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx">http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx</a></p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a></p> <p>National Institute for Clinical Excellence (NICE), <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a></p> <p>London Cancer Alliance (LCA) <a href="http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/">http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/</a></p> <p>- Organización Acceso New Zealand Guidelines Group <a href="https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26">https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26</a></p> <p>The Society of Surgical Oncology <a href="http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines">http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines</a></p>	<p>Agency for Healthcare Research and Quality/National Guidelines Clearinghouse <a href="https://www.ahrq.gov/gam/index.html">https://www.ahrq.gov/gam/index.html</a> <a href="https://www.guideline.gov/">https://www.guideline.gov/</a></p> <p>Base internacional de guías GRADE (OMS/OPS) <a href="http://sites.bvsalud.org/biggbiblio/resource/?id=biblioreferencessource.968338">http://sites.bvsalud.org/biggbiblio/resource/?id=biblioreferencessource.968338</a></p> <p>CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines <a href="https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx">https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx</a></p> <p>Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica">http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica</a></p> <p>Guidelines International Network(GIN) <a href="http://www.g-i-n.net/">http://www.g-i-n.net/</a></p>

<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network  <a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a>  <a href="http://www.sign.ac.uk/assets">http://www.sign.ac.uk/assets</a>          WHO  <a href="http://www.who.int/publications/guidelines/en/">http://www.who.int/publications/guidelines/en/</a></p>	
--	--

### - Criterios de preselección de las GPC

Se consideraron como guías preseleccionadas aquellas que cumplieron 6 de los 8 criterios que se mencionan a continuación:

1. Año de publicación no mayor a 5 años.
2. Coincidencia con el tópico de estudio.
3. Población objetivo similar.
4. Información sobre la conformación del grupo de autores.
5. Descripción del proceso de desarrollo de la GPC.
6. Búsqueda de información en múltiples bases de datos.
7. Replicabilidad de la búsqueda de la evidencia primaria.
8. Recomendaciones basadas en la evidencia encontrada.

Los criterios principales para la preselección son el primero, segundo y el octavo. Los resultados de la preselección se muestran en el [Anexo N°3](#).

### - Evaluación de la calidad metodológica de las GPC: AGREE II

La calidad metodológica de las GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (3), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del Equipo GPC. Se consideró a una GPC adecuada para iniciar el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global del 1 al 7  $> 4$  y un puntaje  $\geq 60\%$  en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: AGREE II: alcance y objetivos (dominio 1), rigor metodológico (dominio 3) o aplicabilidad (dominio 5).

Finalmente, 09 GPC sobre Leucemia Mieloide Aguda alcanzaron una calificación satisfactoria ([Tabla N°1](#)), de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo y manteniendo el nivel de evidencia utilizado en cada guía.

La evaluación AGREE II se realizó mediante la plataforma My AGREE plus (<https://www.agreetrust.org>).

**Tabla N° 1: Calificación AGREE II de las GPC preseleccionadas.**

Nº	Guía de práctica clínica	Calidad Global (%)	¿Recomendaría su uso?
1.	<b>Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología.</b> ESE - Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. Colombia 2017.	92	Sí
2.	<b>Cancer Care Ontario.</b> Systemic Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML). 28 Febrero 2019.	92	Sí
3.	<b>Alberta Health Service.</b> Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guideline LYHE-006.Version 5. June 2018	83	Sí, con modificaciones
4.	<b>Japanese Society of Hypertension, JSH</b> guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues: leukemia 1. Acute myeloid leukemia (AML). Miyawaki S. Int J Hematol. 2017 Sep;106(3):310-325	83	Sí, con modificaciones
5.	<b>The European LeukemiaNet (ELN)</b> Diagnosis and management of AML in adults: 2017. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D,Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447.	83	Sí, con modificaciones
6.	<b>Ministry of Public Health.</b> The management of acute myeloid leukaemia.Clinical Guidelines for the State of <b>Qatar</b> . December 2016.	83	Sí, con modificaciones
7.	<b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology,</b> Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, Coutre SE, De Lima M, Fathi AT, Fiorella M, Foran JM, Hall AC, Jacoby M, Lancet J, LeBlanc TW, Mannis G, Marcucci G, Martin MG, Mims A, O'Donnell MR, Olin R, Pekar D, Perl A,Pollyea DA, Pratz K, Prebet T, Ravandi F, Shami PJ, Stone RM, Strickland SA,Wieduwilt M, Gregory KM; OCN, Hammond L, Ogba N, J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jun 1;17(6):721-749	67	Sí, con modificaciones
8.	<b>Guidelines of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation on indications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for the treatment of AML.</b> Silla L, Dullely F, Saboya R, Kerbauy F, de Moraes Arantes A, Pezzi A, Gross LG, Paton E, Hamerschlak N. Brazilian guidelines on hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. European Journal of Haematology, Eur J Haematol. 2017 Feb;98(2):177-183, 115:453-474.	67	Sí, con modificaciones
9.	<b>Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular:</b> Guidelines on the treatment of acute myeloid leukemia: Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2015. Bittencourt R, Bortolheiro TC, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M, Fagundes EM, Pagnano KB, Rego EM, Bernardo WM. Rev Bras Hematol Hemoter. 2016 Jan-Feb;38(1):58-74	67	Sí, con modificaciones

El flujograma de selección de GPC Leucemia Mieloide Aguda se describe en el [Anexo N°4](#).

- **Criterios de inclusión y exclusión de la evidencia**

Los criterios de exclusión fueron: múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas y estudios escritos en idiomas distintos del español e inglés.

- **Jerarquización de la evidencia**

El Equipo GPC consideró la jerarquización de la evidencia, descritos en cada una de las guías de práctica clínica seleccionadas, según el nivel de evidencia y grado de recomendación planteada en cada GPC a adaptar, los cuales se describen a continuación:

1. La **Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. Colombia 2017 del Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología - ESE Colombia**(4), evaluó la calidad de los estudios que respondían a las preguntas clínicas mediante el sistema de calificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta herramienta permitió clasificar los estudios en tres categorías: Alta calidad (++) , aceptable (+) o inaceptable (-), según los criterios de calidad metodológica que hayan cumplido y evitar la probabilidad de resultados con sesgos ([Tabla N°2](#)).

**Tabla N°2: Sistema de clasificación de evidencia SIGN.**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad para los desenlaces de las preguntas clínicas de la GPC de Leucemia Mieloide Aguda se realizó con la metodología GRADE. La construcción de las tablas de evidencia fue realizada con el software GRADEpro Versión 3.2 para Windows. El significado de los cuatro niveles de evidencia propuestos por GRADE se mencionan en la (Tabla N°3), y los criterios de la Fuerza de la Recomendación (Tabla N°4).

En la presente guía se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: (**Alto, GPC Colombia**), según corresponda.

**Tabla N° 3: Interpretación de los niveles de evidencia según GRADE.**

Nivel de Evidencia		Representación Gráfica
Alto	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca del estimativo del efecto	
Moderado	La confianza en el estimativo del efecto es moderada: es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca del estimativo, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente	
Bajo	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	
Muy bajo	La confianza en el estimativo del efecto es muy baja: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	

Fuente: Adaptado de Balshem H et al.2011 (5)

**Tabla N° 4: Criterios que determinan la fuerza de una recomendación.**

Criterio de Fuerza de la Recomendación
<b>Calidad de la evidencia</b>
El resultado de la calidad de la evidencia fue obtenido a partir de la calificación de la evidencia por la metodología GRADE para cada uno de los desenlaces críticos e importantes. La calidad global de la evidencia se obtuvo al seleccionar la calificación más baja de los desenlaces críticos. Altas calidades en la evidencia aumentan la probabilidad de una recomendación fuerte.
<b>Balance entre beneficios y riesgos</b>
A mayor diferencia entre los efectos deseables e indeseables, mayor probabilidad de una recomendación fuerte. A menor beneficio neto y/o menor certeza sobre ese beneficio, mayor probabilidad de una recomendación débil.
<b>Valores y preferencias de los pacientes asociados a la recomendación</b>
La existencia de incertidumbre sobre los valores y preferencias o la variabilidad entre diferentes grupos de pacientes (por ejemplo, por diferencia de edades, contexto social, severidad de la

enfermedad o pronóstico), podrían disminuir la fuerza de una recomendación.
<b>Utilización de recursos asociada a las alternativas contempladas</b>
Mientras más alto sea el costo de una intervención (o mayor utilización de recursos derivada de su implementación), menor probabilidad de una recomendación fuerte. Para las preguntas que incluían evaluación económica estas fueron consideradas en la graduación de la recomendación.
Fuente: Adaptado de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

2. La guía de **Tratamiento sistémico de la leucemia mieloide aguda (LMA) del Cancer Care Ontario (CCO)** (6) utiliza el Programa de Atención Basada en la Evidencia (Program in Evidence - Based Care-PEBC). El objetivo de este programa es mejorar la calidad de los cuidados oncológicos gracias a la aplicación de la mejor evidencia científica a través de una revisión sistemática, adaptación de guías disponibles, fuentes de organizaciones relevantes y un consenso formal. No utilizan de forma rutinaria sistemas de graduación para evaluar la calidad de la evidencia, sin embargo, considera las características relevantes de los estudios (Ejemplo: cegamiento, métodos de randomización, cálculo del tamaño muestral, análisis con intención a tratar, etc) que son descritos de forma narrativa. CCO no utiliza un esquema formal para describir la fuerza de las recomendaciones; sin embargo, describe, en un lenguaje convencional y explícito, el tipo y calidad de la evidencia tomando en consideración la descripción de todos los beneficios y posibles riesgos, así como la discusión sobre el rol de la experiencia clínica. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, CCO)**.
3. La guía de práctica clínica **Leucemia Mieloide Aguda de Alberta Health Services (AHS)** (7), inicia la elaboración con una búsqueda sistemática de la literatura en Medline vía Pubmed, EMBASE, Cochrane Database, así como una revisión de guías de práctica clínica existentes como el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), British Columbia Cancer Agency (BCA), European Society for Medical Oncology (ESMO) y el British Committee for Standards in Haematology. CCO no utiliza un esquema formal para describir la fuerza de las recomendaciones; sin embargo, describe, las recomendaciones según se menciona en el inciso 2. Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, GPC Alberta)**.
4. La guía de práctica clínica de la **Sociedad Japonesa de Hematología (JSH) para Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides: Leucemia 1. Leucemia Mieloide Aguda (LMA)**, utiliza la misma jerarquía de la evidencia de The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(8), utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros ([Tabla N°7](#)). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Categoría 1, JSH)**, según corresponda.
5. La guía **Diagnóstico y manejo de LMA in adults de European LeukemiaNet (ELN), versión ENL4** fue revisada por un panel de expertos quienes tuvieron 3 reuniones para actualizar la evidencia. La primera reunión para mostrar las búsquedas bibliográficas, la segunda para determinar la categorización de la evidencia y la última para realizar el consenso. Los resúmenes relevantes presentados en las reuniones del 2013 al 2015 de la Sociedad Estadounidense de Hematología, y los resúmenes de las reuniones del 2013 al 2016 de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, la Asociación Europea de Hematología y la Sociedad Americana de Oncología Clínica también fueron revisados y considerados. Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, ELN)**.

6. La guía sobre el **Manejo de la Leucemia Mieloide Aguda del Ministerio de Salud Pública de Qatar (Ministry of Public Health - Qatar)**(9) categoriza su evidencia en 3 niveles y grado de recomendación en 6 niveles ([Tabla N°6](#)).

**Tabla N° 6: Criterios que determinan la fuerza de una recomendación de Ministerio de Salud Pública de Qatar.**

Nivel de evidencia	Interpretación
1	Meta-análisis, Ensayos controlados aleatorios con metaanálisis, Ensayos controlados aleatorios, Revisiones sistemáticas.
2	Estudios observacionales, incluyen: artículos declarados como publicados o libros de texto.
3	Opinión de expertos también incluye datos no publicados.
Categoría de Recomendación	Interpretación
Recomendación A1 (RGA1)	La evidencia demuestra al menos una certeza moderada de al menos un beneficio neto moderado.
Recomendación A2 (RGA2)	La evidencia demuestra un beneficio neto, pero con una certeza menor que la moderada, y puede consistir en una opinión de consenso de expertos, estudios de casos y atención estándar común.
Recomendación B (RGB)	La evidencia es insuficiente, conflictiva o deficiente y demuestra una evaluación incompleta del beneficio neto frente al daño; Se recomienda realizar investigaciones adicionales.
Recomendación C1 (RGC1)	La evidencia demuestra una falta de beneficio neto; Se recomienda realizar investigaciones adicionales.
Recomendación C2 (RGC2)	La evidencia demuestra un daño potencial que supera los beneficios; Se recomienda realizar investigaciones adicionales.
Recomendación GDG (R-GDG)	Mejor práctica recomendada sobre la base de la experiencia clínica de los miembros del Grupo Elaborador de la Guía.

7. La guía **Leucemia Mieloide Aguda, Versión 3.2019, de National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** (8), utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros ([Tabla N°7](#)). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (**Categoría 1, NCCN**), según corresponda.

**Tabla N° 7: Sistema de clasificación de evidencia según NCCN.**

Categoría de Recomendación	Interpretación
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

8. La **Guía Brasileña sobre trasplante de células madre hematopoyéticas en leucemia mieloide aguda de la Sociedad Brasileira de Trasplante de Médula Ósea en indicaciones de Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH)** elaboró su guía basado en la metodología de las guías de European Group for Blood and Marrow Trans-plantation (EBMT) y British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT), ambas guías se basaron en el procedimiento de la American Society for Blood and Marrow Trans-plantation (ASBMT). El grupo elaborador de la guía (GEG) realiza una revisión sistemática basada en ensayos clínicos aleatorizados y estudios de observacionales para algunas preguntas específicas.

En general, las indicaciones clínicas son clasificadas como "Nivel de atención estándar", "Nivel de atención estándar, con evidencia clínica disponible" o "Nivel de atención estándar con indicación poco frecuente". El nivel de evidencia y consenso fue comparable con la categoría 2A de la guía de NCCN, que corresponde a la recomendación de "Evidencia de nivel inferior, y consenso uniforme de que la intervención es apropiada". Todas las recomendaciones eran de categoría 2A a menos que se indique lo contrario ([Tabla N°7](#)).

Cuando estuvo disponible, se utilizaron revisiones sistemática o evidencia publicadas como base de las recomendaciones para clasificar las indicaciones. La ASBMT ha publicado revisiones basadas en evidencia para varias indicaciones. Del mismo modo, otras organizaciones han abordado el uso de TCMH para diversas indicaciones (por ejemplo, guías de NCCN y documentos de posición del comité de guías de práctica clínica de la ASBMT, los comités de trabajo del Centro para la Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Medula siglas en inglés (CIBMTR) y/o grupos de trabajo de EBMT.

Se hará mención en la presente guía el nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (**Recomendación, GPC Brasil**).

9. La guía de práctica clínica sobre el **Tratamiento de la leucemia mieloide aguda de la Asociación Médica Brasileira y el Consejo Federal de Medicina fue elaborada por la Asociación Brasileña de Hematología, Hemoterapia y Terapia Celular (ABHH)** basándose en 12 preguntas clínicamente relevantes relacionadas con el tratamiento de la LMA. Las preguntas se estructuraron utilizando el sistema (PICO) Paciente/Problema, Intervención, Comparación y Resultado, lo que permitió la generación de estrategias de búsqueda de evidencia en las bases de datos científicas (MEDLINE PubMed, Lilacs, SciELO, Embase Cochrane Library, PubMed a través de OVID). Los documentos seleccionados se analizaron críticamente utilizando instrumentos discriminatorios (puntajes) según el tipo de evidencia - JADAD para ensayos clínicos aleatorios y la escala de Newcastle Ottawa para estudios no aleatorios. Después de identificar los estudios que potencialmente sustentaban las recomendaciones, el nivel de evidencia y el grado de recomendación se analizaron utilizando la Clasificación de Oxford (10) ([Tabla N°8](#)). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (**Recomendación, GPC ABHH-Brasil**).

**Tabla N°8: Grado de Recomendación y nivel de evidencia según Clasificación de Oxford.**

Categoría de Recomendación	Interpretación
A	Principales estudios experimentales y observacionales.
B	Estudios experimentales y observacionales menores.
C	Informes de casos (estudios no controlados).

D	Opinión sin evaluación crítica basada en el consenso, Estudios fisiológicos o modelos animales.
---	--

- **Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones: Aplicación del ADAPTE**

La evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones a través del ADAPTE fue realizada por cada uno de los colaboradores expertos según sea el tópico de su competencia, utilizando el ADAPTE modificado ([Tabla N° 9](#)) (1), que califica en base a 4 ítems:

**Tabla N° 9: Ítems a evaluar en el ADAPTE**

Ítems de Evaluación de la Guía: Leucemia Mieloide Aguda	Tipo de Calificación			
	Si	Dudoso	No	No Aplica (NA)
1.Existe un beneficio de la recomendación, para lograr el objetivo esperado.				
2. La recomendación es <b>compatible con los valores y preferencias de los pacientes.</b>				
3.Los recursos para implementar la recomendación están disponibles en el contexto de uso.				
4. Existen <b>limitaciones, leyes, políticas o algunas fuentes dentro del sistema sanitario (cobertura)</b> donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación.				
Comentarios: Explicar por qué marca dudoso o no.				

Se hizo entrega de las recomendaciones a cada uno de los colaboradores expertos según sus áreas de competencia: Recomendaciones para el tratamiento. Luego de una semana cada uno hizo entrega de sus resultados, cuando hubo discrepancias con los resultados al marcar no o dudoso en los ítems del 1 al 3 o sí en el ítem 4; se realizó una discusión al respecto y se acordó mantener la recomendación, modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último la opción de eliminar la recomendación.

- **Recomendaciones observadas luego del ADAPTE**

Un total de 14 recomendaciones fueron observadas en alguno de sus 4 ítems, al aplicar la herramienta ADAPTE.

El grupo elaborador por consenso, luego de una revisión de la literatura actualizada decidió modificar, eliminar o mantener las recomendaciones; el sustento se señala en el [Anexo N° 5](#).

- **Graduación de las recomendaciones: Sistema GRADE**

El sistema GRADE (1) brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias, así como costes y uso de recursos (Tabla N° 10).

La recomendación es **fuerte** cuando las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se recomienda** hacerlo. La recomendación es **débil** cuando las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se sugiere** hacerlo o es **una opción** más a considerar. Además, se debe agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención. Por otro lado, un **punto de buena práctica** se considera cuando está basado en la experiencia clínica de los expertos debido a la falta de evidencia.

**Tabla N° 10: Fuerza y dirección de las recomendaciones según GRADE.**

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se recomienda</b> hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se sugiere</b> hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se recomienda</b> no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se sugiere</b> no hacerlo.
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

Creemos fehacientemente que el carácter metodológico para la adaptación de estas 09 guías nos permitirá abordar de manera óptima el Manejo Multidisciplinario de Leucemia Mieloide Aguda en nuestra institución.

Por otro lado, el valor agregado de la presente guía radica en la implementación de los lineamientos del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), mediante la aplicación de la herramienta ADAPTE a cada una de las recomendaciones y la formulación final de las mismas basado en la metodología GRADE.

#### - **Herramientas para la implementación y/o aplicación de la GPC**

El proceso de implementación consta de dos etapas:

1. La exposición pública a los grupos de interés, definido como el personal asociado a los servicios de salud y/o pacientes con interés en el tema; consiste en la exposición de la versión preliminar de la GPC a través de un mailing donde tendrán acceso a la guía y podrán realizar un feedback opinando acerca de su utilidad y claridad a través de una encuesta simple ([Anexo N°6](#)). Esto permitirá que los grupos de interés se involucren en la mejora continua de la GPC y de esta forma asegurar su implementación.
2. La publicación final, se realiza luego de considerar la opinión de los grupos de interés, así como los aportes y/o alcances de los revisores externos. Las herramientas utilizadas para la difusión son la publicación de las guías en el portal AUNA y en la página web [www.oncosalud.pe](http://www.oncosalud.pe) así como capacitaciones mensuales a los grupos de interés sobre el

manejo multidisciplinario basado en guías de práctica clínica con su respectiva acreditación, y difusión a través de banners y spot publicitarios.

3. La aplicación de las GPC será evaluada a través de indicadores. Luego de una reunión conjunta con el área de auditoría médica de Oncosalud y el Grupo Elaborador de Guías, se consideraron 2 indicadores básicos para medir la adherencia de las recomendaciones vertidas en la GPC ([Anexo N°7](#)).

- **Factores facilitadores y barreras organizativas potenciales**

Oncosalud con el respaldo del Grupo AUNA, es líder en la atención integral oncológica del Perú y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en salud, facilita el desarrollo y la aplicación de las Guías de Práctica Clínica en cada una de sus sedes.

Dentro de los factores facilitadores para la aplicación de las recomendaciones se consideran el haber sido elaboradas por expertos reconocidos a nivel nacional e internacional, contar con revisión por pares, describir un proceso de actualización continua y ser una herramienta de evaluación de auditoría médica, así como de aprobación de medicamentos de alto costo.

Una barrera organizativa potencial para generalizar su aplicación es el plan de cobertura diferenciado que opta cada paciente al solicitar su afiliación. Sin embargo, la elaboración de la misma servirá como estrategia para empoderar al paciente sobre las mejores opciones de manejo disponibles y así poder tomar una decisión informada al momento de optar por un tipo de cobertura.

- **Criterios de monitorización y auditoría**

La auditoría a los profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda se realizará con una periodicidad anual a cargo del área de Auditoría Médica de Oncosalud - AUNA.

- **Proceso de actualización**

Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un comité de actualización permanente conformado por un miembro del equipo GPC y un colaborador experto líder en cada área ([Anexo N°8](#)); responsables de la actualización de la evidencia.

El Comité de GPC acordó en reunión que la actualización de la GPC será en un periodo de 12 meses y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica. El tipo de actualización será parcial considerando los siguientes criterios: a) Nueva evidencia es necesario actualizar algunas recomendaciones, b) Es necesario revisar algunas recomendaciones que no son claras, c) Es necesario incluir nuevas secciones de interés(11).

El proceso inicia con la monitorización de nueva evidencia a cargo de los grupos de interés (médicos staffs, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros), colaboradores expertos y el equipo GPC; el cual consiste en identificar información que sugiera la necesidad de actualizar la GPC antes del plazo máximo estimado. Además, el equipo GPC realizará una búsqueda sistemática focalizada y revisará el ([Anexo N°5](#)): Lista de recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE, para reconocer aquellas recomendaciones que puedan ser consideradas al tiempo actual.

Como resultado tendremos un número de recomendaciones nuevas a considerar o recomendaciones ya consideradas que han cambiado su evidencia, desenlace de interés, disponibilidad y valores del medio que las hacen susceptibles de actualización. Estas recomendaciones serán discutidas en el Comité de Actualización de Guías quien evaluará si la recomendación cumple los criterios de validez para realizar una actualización basado en cuatros puntos(12):

1. ¿Las intervenciones (ya sean diagnósticas o de tratamiento) han sido sustituidas o reemplazadas por otras intervenciones?
2. ¿Ha cambiado la nueva evidencia la relación riesgo/beneficio?
3. Si los resultados no considerados en el momento de la guía original se vuelven importantes o los resultados considerados importantes ahora pierden importancia.
4. Hay evidencia de que el rendimiento actual es óptimo y la inclusión de la recomendación en la guía ya no es necesaria.

Las recomendaciones serán aceptadas siempre y cuando la droga se encuentre en el Petitorio Institucional, tenga registro sanitario por DIGEMID, esté recomendada por una guía de *novo* internacional, así como contar con la aprobación de organismos internacionales como FDA y/o EMA; caso contrario será rechazada. Además, como parte del proceso de mejora continua, el listado de las recomendaciones rechazadas se enviará al Comité de Innovación Tecnológica y al Comité de Calidad para continuar con el proceso regulatorio de la droga de forma paralela.

Finalmente, las recomendaciones aceptadas serán expuestas a los colaboradores expertos con el fin de aplicar el ADAPTE y GRADE para graduar la fuerza de la recomendación y sea considerado dentro de las recomendaciones claves de la guía.

- **Puntos de vista y preferencias de la población diana**

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC; este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al contenido con el que debe contar una guía para el manejo de la neoplasia maligna que padece. Las preguntas evaluadas fueron las siguientes:

**Tabla N° 10: Encuesta a pacientes para el uso de GPC en la atención médica.**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Si</li> <li>b. No</li> <li>c. No sé</li> </ol> </li> <li>2. ¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Sustento científico para el tratamiento.</li> <li>b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento</li> <li>c. Los efectos adversos de los tratamientos</li> <li>d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.</li> </ol> </li> <li>3. ¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?</li> </ol>
---

Los resultados de la encuesta son descritos en el [Anexo N° 9](#).

- **Revisión externa**

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, la GPC será evaluada por un revisor externo con conocimiento amplio

en el tema. El instrumento para la revisión externa del experto se basa en un formulario abierto de preguntas ([Anexo N°10](#)).

## ABREVIATURAS

AMO	Aspirado de médula ósea
ARA-C	Citarabina
AZA	Azacitidina
CBF	Core binding factor (siglas en inglés)
DNR	Daunorrubicina
ELN	European Leukemia Net
ELN4	European Leukemia Net versión 4
EMR	Enfermedad mínima residual
EV	Endovenoso
FEC	Factor estimulante de colonia
FLAG	Fludarabina, ARA-C y FEC
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
HD	Dosis altas (siglas en inglés)
ID	Dosis intermedia (siglas en inglés)
IDR	Idarrubicina
IRT	Irradiación corporal total
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LMA-CRM	Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados a Mielodisplasia
LPA	Leucemia promielocítica aguda
MEC	Mitoxantrona, Etopósido y Citarabina
MRT	Mortalidad relacionada al tratamiento
NA	No alcanzada
QT	Quimioterapia
RC	Respuesta completa
RCi	Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta
RP	Respuesta parcial

SC	Subcutáneo
SD	Dosis estándar (siglas en inglés)
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
SLe	Sobrevida libre de eventos
SLR	Sobrevida libre de recurrencia o recaída
SM	Sarcoma mieloide
SMD	Síndrome Mielodisplásico
SMD/LMMC	Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mielomonocítica Crónica
SMP	Síndrome Mieloproliferativo
SNC	Sistema Nervioso Central
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TRG	Tasa de respuesta global
VO	Vía oral
Vs	Versus

**Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**  
**Guía de Práctica Clínica: Manejo Multidisciplinario de Leucemia Mieloide Aguda**

N°	Recomendaciones Clave	Fuerza y Dirección de la Recomendación
<b>A. Primera línea de tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) &lt; 60 años</b>		
<b>i. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA &lt; 60 años</b>		
1.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de cualquier riesgo, <b>se recomienda</b> inducción con Citarabina 100-200 mg/m <sup>2</sup> en infusión continua por 7 días e Idarrubicina 12 mg/m <sup>2</sup> por 3 días como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC Ontario) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
2.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de cualquier riesgo, <b>se recomienda</b> inducción con Citarabina 100-200 mg/m <sup>2</sup> en infusión continua por 7 días y Daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> por 3 días como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC Ontario) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
3.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de riesgo bajo e intermedio con expresión de CD33, <b>se sugiere</b> inducción con Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> en infusión continua por 7 días con Daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> por 3 días y Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m <sup>2</sup> (hasta 4.5 mg vial) en el día 1 como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Ontario)</b>	<b>Débil a favor</b>
4.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de riesgo no favorables o alto < 60 años, <b>se sugiere</b> inducción con Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> por 7 días con Daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> por 3 días y Cladribina 5 mg/m <sup>2</sup> x 5 días como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Colombia)</b>	<b>Débil a favor</b>
5.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de riesgo intermedio o alto < 60 años, <b>se sugiere</b> inducción con dosis altas de Citarabina 2g/m <sup>2</sup> /12h por 6 días o 3g/m <sup>2</sup> /12h por 4 días y Daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> por 3 días por 1 ciclo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Consideración, GPC Ontario)</b>	<b>Débil a favor</b>
6.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de riesgo intermedio o alto < 60 años, <b>se sugiere</b> inducción dosis altas de Citarabina 2g/m <sup>2</sup> /12h por 6 días o 3g/m <sup>2</sup> /12h por 4 días con Idarrubicina 8-12 mg/m <sup>2</sup> por 3 días por 1 ciclo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Consideración, GPC Ontario)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>ii. Tratamiento de pacientes con LMA &lt; 60 años con enfermedad residual significativa a los 14-21 días de la inducción con dosis estándar de Citarabina.</b>		

7.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con citorreducción < 50% de blastos en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se sugiere</b> Citarabina 1.5-3 g/m <sup>2</sup> cada 12h por 6 días como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
8.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con citorreducción < 50% de blastos en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se sugiere</b> dosis estándar de Citarabina y Daunorrubicina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Débil a favor</b>
9.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con citorreducción < 50% de blastos en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se sugiere</b> dosis estándar de Citarabina e Idarrubicina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iii. Tratamiento de pacientes con LMA con citorreducción significativa a los 14-21 días de la inducción con dosis estándar de Citarabina.</b>		
10.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con citorreducción > 50% o blastos entre 5%-25% en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se sugiere</b> dosis estándar de Citarabina y Daunorrubicina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Débil a favor</b>
11.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con citorreducción > 50% o blastos entre 5%-25% en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se sugiere</b> dosis estándar de Citarabina e Idarrubicina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iv. Tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda &lt; 60 años</b>		
12.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con translocación CBF sin mutación KIT o de bajo riesgo y respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción, <b>se recomienda</b> consolidación con dosis altas de Citarabina 3 g/m <sup>2</sup> /12h los días 1, 3 y 5 por 3 - 4 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC Ontario) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
13.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con translocación CBF sin mutación KIT y riesgo intermedio con respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción, <b>se sugiere</b> consolidación con dosis intermedia Citarabina 1-1.5 g/m <sup>2</sup> /12h los días 1-6 por 2 - 4 ciclos como una opción de manejo. <b>(Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia)</b>	<b>Débil a favor</b>
14.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de riesgo intermedio y alto con respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción, <b>se recomienda</b> TPH alogénico de hermano compatible o otro donante compatible como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar) (Recomendación, GPC ABHH-Brasil)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

15.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de riesgo intermedio y alto con respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción sin donante compatible, <b>se sugiere</b> Consolidación con dosis altas de Citarabina 1.5 - 3 g/m <sup>2</sup> cada 12 h los días 1, 3 y 5 por 3-4 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>B. Primera línea de tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años</b>		
<b>i. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA ≥ 60 años aptos para terapia intensa</b>		
16.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años de riesgo bajo e intermedio con expresión CD33 positiva aptos a terapia intensa, <b>se recomienda</b> inducción basada en dosis estándar de Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> infusión continua por 7 días, Daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> por 3 días y Gemtuzumab Ozogamicin 3 mg/m <sup>2</sup> días 1, 4 y 7 como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
17.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años de riesgo bajo, intermedio y alto aptos a terapia intensa, <b>se sugiere</b> inducción basada en dosis estándar de Citarabina 100-200 mg/m <sup>2</sup> infusión continua por 7 días con Idarrubicina 12 mg/m <sup>2</sup> o Daunorrubicina 60-90 mg/m <sup>2</sup> o Mitoxantrona 12 mg/m <sup>2</sup> por 3 días como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>ii. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA ≥ 60 años no aptos para terapia intensa</b>		
18.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años (LMA-CRM) no aptos a terapia intensa, <b>se sugiere</b> inducción con Venetoclax y Azacitidina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
19.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años (LMA-CRM) no aptos a terapia intensa, <b>se sugiere</b> inducción con Venetoclax y dosis bajas de Citarabina subcutáneo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN)</b>	<b>Débil a favor</b>
20.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años (LMA-CRM) no aptos a terapia intensa, <b>se recomienda</b> inducción con Azacitidina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
21.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años no aptos a terapia intensa, <b>se sugiere</b> inducción con dosis bajas de Citarabina subcutáneo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Débil a favor</b>
22.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años no aptos a terapia intensa, <b>se sugiere</b> tratamiento de soporte con Hidroxiurea y soporte transfusional como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Débil a favor</b>

23.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con mutación FLT3 no aptos a terapia intensa, <b>se sugiere</b> inducción con Azacitidina con Sorafenib como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iii. Tratamiento de pacientes con LMA <math>\geq</math> 60 años con enfermedad residual a los 14-21 días de la terapia de inducción con dosis estándar de Citarabina.</b>		
24.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con enfermedad residual en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se sugiere</b> un ciclo adicional de dosis estándar de Citarabina y Daunorrubicina o Mitoxantrona una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
25.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con enfermedad residual en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se sugiere</b> terapia basada en dosis intermedia de Citarabina (1-<2g/m <sup>2</sup> ) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iv. Tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda <math>\geq</math> 60 años al final de la terapia de inducción.</b>		
26.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años de riesgo intermedio y alto con respuesta completa a la terapia inducción intensa, <b>se recomienda</b> consolidación con TPH alogénico como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
27.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con respuesta completa a la terapia inducción intensa, <b>se sugiere</b> consolidación con dosis estándar de Citarabina con o sin una antraciclina (Idarrubicina o Daunorrubicina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
28.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años de riesgo bajo con respuesta completa a la terapia inducción intensa, <b>se sugiere</b> consolidación con dosis intermedia de Citarabina 1-1.5 g/m <sup>2</sup> por 4-6 dosis por 1-2 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Débil a favor</b>
29.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años de riesgo bajo con respuesta completa a la terapia inducción intensa, <b>se sugiere</b> consolidación con dosis intermedia de Citarabina 0.5-1 g/m <sup>2</sup> en 3 días por 2 - 3 ciclos como una opción de manejo. <b>(Recomendación, ELN)</b>	<b>Débil a favor</b>
30.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con respuesta completa a la terapia inducción no intensa, <b>se sugiere</b> continuar con Venetoclax con Azacitidina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
31.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con respuesta completa a la terapia inducción no intensa, <b>se sugiere</b> continuar con Venetoclax con dosis bajas de Citarabina subcutáneo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
32.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con FLT3 mutado y respuesta completa a la terapia inducción no intensa, <b>se sugiere</b> continuar con Azacitidina con Sorafenib como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>

33.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con respuesta completa a la terapia inducción, <b>se sugiere</b> mantenimiento con hipometilantes (Azacitidina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>C. Tratamiento de rescate en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recurrente o refractaria</b>		
34.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con recurrencia tardía ( $>$ 12 m), <b>se sugiere</b> retratar con el esquema de inducción que obtuvo la primera remisión como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
35.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda sin respuesta a la terapia inducción, <b>se sugiere</b> TPH alogénico de hermano compatible o donante compatible como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
36.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, <b>se sugiere</b> Cladribina, Citarabina con o sin Mitoxantrona o Idarrubicina y FEC como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
37.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, <b>se sugiere</b> dosis altas de Citarabina con o sin Antraciclina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC ontario) (Recomendación, ELN)</b>	<b>Débil a favor</b>
38.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, <b>se sugiere</b> Fludarabina, Citarabina, FEC con o sin Idarrubicina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Qatar)</b>	<b>Débil a favor</b>
39.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, <b>se sugiere</b> Etopósido, Citarabina con o sin Mitoxantrona como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN)</b>	<b>Débil a favor</b>
40.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, <b>se sugiere</b> Clofarabina y FEC con o sin Citarabina e Idarrubicina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
41.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con mutación FLT3 sin respuesta a la terapia inducción, <b>se sugiere</b> Azacitidina y Sorafenib como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
42.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda no aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, <b>se sugiere</b> Azacitidina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
43.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con respuesta a terapia de rescate, <b>se recomienda</b> TPH alogénico como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC ABHH-Brasil)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>D. Profilaxis y tratamiento del compromiso del sistema nervioso central</b>		

44.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con diferenciación monocítica, fenotipo mixto, leucocitosis > 40000 uL o enfermedad extramedular y respuesta a la terapia de inducción o síntomas neurológicos al diagnóstico sin efecto de masa, <b>se sugiere</b> estudio de LCR como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Categoría 2A, GPC JSH)</b>	<b>Débil a favor</b>
45.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recurrente en respuesta morfológica con la terapia de rescate, <b>se sugiere</b> profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal (basado en Metotrexate y/o Citarabina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
46.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con compromiso del SNC por LCR positivo sin efecto de masa, <b>se sugiere</b> quimioterapia intratecal 2 v/s hasta negativizar LCR y luego semanalmente por 4-6 ss como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
47.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con compromiso del SNC por TC/RMN con efecto de masa, <b>se sugiere</b> terapia basada en altas dosis de Citarabina con Dexametasona para reducir la presión intracraneal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>

## ÍNDICE

<b>I. FINALIDAD</b>	1
<b>II. OBJETIVOS</b>	1
<b>III. POBLACIÓN DIANA</b>	1
<b>IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN</b>	1
<b>V. PROCESO A ESTANDARIZAR</b>	1
5.1 Nombre y código CIE 10	1
<b>VI. CONSIDERACIONES GENERALES</b>	1
6.1 Definición	1
6.2 Etiología	2
6.3 Fisiopatología	3
6.4 Aspectos epidemiológicos	8
6.5 Factores de riesgo	9
6.5.1 Factores de riesgo clínicos y medioambientales	9
6.5.2 Factores de riesgo genéticos	12
<b>VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS</b>	13
7.1 Cuadro clínico	13
7.1.1 Signos y síntomas	13
7.2 Diagnóstico	19
7.2.1 Criterios diagnósticos	19
7.2.2 Diagnóstico diferencial	21
7.3 Exámenes auxiliares	24
7.3.1 Procedimientos especiales	24
7.3.2 Imágenes	24
7.3.3 Patología clínica	25
7.3.4 Anatomía patológica	25
7.3.5 Evaluación genética y molecular	30
7.3.6 Preservación de la fertilidad.	30
7.4 Clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda	31
7.4.1 Clasificación de la LMA según la OMS	31
7.4.2 Estratificación de riesgo	32
7.5 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive	3333
7.5.1 Manejo multidisciplinario	33
A. Principios de tratamiento sistémico	33
B. Principios de Radioterapia	34
C. Cuidados de soporte	34
7.5.2 Tratamiento	36
A. Primera línea de tratamiento en Leucemia Mieloide Aguda (LMA) < 60 años.	36
i. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA < 60 años.	36
ii. Tratamiento de pacientes con LMA < 60 años con enfermedad residual significativa a los 14-21 días de la inducción con dosis estándar de Citarabina	40
iii. Tratamiento de pacientes con LMA con citorreducción significativa a los 14-21 días de la inducción con dosis estándar de Citarabina	42

iv. Tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años	43
B. Tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años	46
i. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA ≥ 60 años.	46
ii. Tratamiento de pacientes con LMA ≥ 60 años con enfermedad residual significativa a los 14-21 días de la inducción con dosis estándar de Citarabina	48
iii. Tratamiento de pacientes con LMA con citorreducción significativa a los 14-21 días de la inducción con dosis estándar de Citarabina	50
iv. Tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años	52
C. Tratamiento de rescate en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recurrente o refractario	55
D. Profilaxis y tratamiento del compromiso del sistema nervioso central por la enfermedad	60
7.5.3 Esquemas de tratamiento sistémico	63
7.5.4 Eventos adversos o colaterales del tratamiento	67
7.5.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento	72
7.5.6 Signos de alarma	74
7.5.7 Criterios de alta y seguimiento	74
7.5.8 Pronóstico	75
7.6 Complicaciones	78
7.7 Criterios de referencia y contrareferencia	79
7.8 Algoritmos	81
Algoritmo N° 1: Primera línea de tratamiento en Leucemia Mieloide Aguda (LMA) < 60 años.	81
Algoritmo N° 2: Tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años	82
Algoritmo N° 3: Tratamiento de rescate en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recurrente o refractario	83
Algoritmo N° 4: Profilaxis y tratamiento del compromiso del sistema nervioso central por la enfermedad	84
<b>VIII. ANEXOS</b>	85
Anexo N° 1: Proceso de elaboración de la GPC oncosalud-Auna.	85
Anexo N° 2: Guías identificadas en base de datos biomédicos y repositorios de guías de práctica clínica.	86
Anexo N° 3: Criterios de preselección de las Guías de Práctica Clínica de Leucemia Mieloide Aguda.	93
Anexo N° 4: Flujograma de selección de GPC de Leucemia Mieloide Aguda.	95
Anexo N° 5: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE.	96
Anexo N° 6: Encuesta dirigida a los grupos de interés.	104
Anexo N° 7: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones.	105
Anexo N° 8: Panel de actualización de la GPC Leucemia Mieloide Aguda	107
Anexo N° 9: Encuesta a pacientes sobre las GPC	108
Anexo N° 10: Formulario para la revisión externa dirigido al experto.	109
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	111

## I. FINALIDAD

La GPC Manejo Multidisciplinario de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) tiene como finalidad brindar las recomendaciones sobre el tratamiento, en base a la mejor evidencia científica disponible para la toma de decisiones en la atención sanitaria de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica.

## II. OBJETIVOS

- Realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes con LMA no Promielocítica, según las recomendaciones de la GPC, como estrategia para mejorar la calidad de la atención.
- Servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del LMA no Promielocítica.
- Servir de sustento científico para la aprobación de los medicamentos de alto costo.

## III. POBLACIÓN DIANA

La presente GPC tiene como población diana a los pacientes adultos con sospecha clínica y/o diagnóstico patológico Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica.

## IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los usuarios a los que se dirige esta guía son profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico patológico de LMA no Promielocítica. El ámbito de aplicación de la GPC será en todas las sedes asistenciales del Grupo Auna involucradas en el manejo de pacientes con diagnóstico de LMA no Promielocítica.

El médico especialista dentro de un entorno multidisciplinario tomará decisiones para la asistencia médica de los pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

## V. PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario de Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

### 5.1 Nombre y código CIE 10

Leucemia Mieloide Aguda - Código CIE 10: C92.

## VI. CONSIDERACIONES GENERALES

### 6.1 Definición

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una neoplasia maligna caracterizada por el crecimiento y la diferenciación anormal de las células progenitoras hematopoyéticas, originando una acumulación de precursores mieloides inmaduros en la médula ósea y en sangre periférica. Esta expansión de células mieloides inmaduras ocurre a expensas de la normal producción de células sanguíneas maduras diferenciadas: eritrocitos, leucocitos y plaquetas (13).

## 6.2 Etiología

Según su etiología, la LMA se puede clasificar como LMA de novo y LMA secundaria (14). La LMA de novo no tiene una causa conocida, sin embargo el riesgo de desarrollarla se incrementa por factores genéticos (anormalidades cromosómicas y mutaciones adquiridas, desórdenes hereditarios y alteraciones en la línea germinal) y ambientales (como la exposición a agentes carcinógenos, entre ellos benzeno, tabaco y radiación ionizante) (15) (16) (13).

La LMA secundaria se refiere a un proceso leucémico desarrollado a partir de: (1) un SMD, un síndrome mieloproliferativo, o de anemia aplásica, con o sin tratamiento; o (2) como producto de la exposición previa a un agente quimioterápico con efecto leucemogénico (LMA relacionada a terapia) (17).

El término “LMA relacionada a terapia” si bien implica una relación causal, es básicamente descriptivo porque señala únicamente una historia de exposición previa a agentes citotóxicos. Los mecanismos patogénicos de dicha relación aún no están definidos (18).

Existen dos tipos de LMA relacionada a terapia. La forma clásica y más común es la derivada del tratamiento con agentes alquilantes y/o radioterapia. En ella los hallazgos en sangre y en MO se asemejan a los del SMD, aunque el grado de disgranulopoyesis y dismegacariocitopoyesis es típicamente mayor en este caso. Fatiga, debilidad, y ocasionalmente fiebre, son los síntomas más frecuentes. El hemograma comúnmente muestra anemia, por lo general macrocítica, y trombocitopenia. La leucopenia también puede estar presente. En el examen de la MO frecuentemente se puede observar cambios displásicos en las 3 líneas celulares, así como una fibrosis leve a severa. Los bastones de Auer se ven raramente (18).

Se han identificado una serie de anormalidades cromosómicas, frecuentemente de naturaleza compleja, en la forma clásica de LMA relacionada a terapia. En el 90% de casos se ha encontrado pérdida de una parte o todo el cromosoma 5 y/o 7. La alteración única más común es la monosomía 7, seguida en frecuencia por la delección del brazo largo del cromosoma 5 y por la monosomía 5. Estas alteraciones también se pueden observar en el SMD y en la LMA de novo, especialmente en pacientes adulto mayores y en aquellos con exposición ocupacional a carcinógenos potenciales como el benzeno (18).

Entre los agentes alquilantes existe una diferencia en el riesgo para desarrollar LMA relacionada a terapia (melfalán > ciclofosfamida). Asimismo, existe una relación entre la dosis total del agente alquilante recibida y el riesgo de presentar este tipo de leucemia. La forma clásica de LMA relacionada a terapia es de latencia larga, y típicamente se presenta dentro de los 5 a 7 años después del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. El pronóstico es pobre (18).

La LMA relacionada a terapia que se desarrolla luego del tratamiento con inhibidores de la Topoisomerasa II se caracteriza por translocaciones que comprometen los cromosomas 11 (11q23) o 21 (21q22). También se han descrito rearrreglos de los genes del CBF (Core Binding Factor): AML1 (RUNX1/CBFA2) en el cromosoma 21q22 y CBFβ en el cromosoma 16q22; así como del gen NUP98 en el cromosoma 11p15.5 (18).

Este tipo de leucemia ocurre con una latencia corta, comúnmente dentro de los 2 a 3 años después del primer curso de terapia citotóxica y, en algunos casos, dentro de los 12 meses. El curso es, por lo general, rápidamente progresivo, con un alto grado de leucocitosis. Aunque es un tipo de leucemia de pobre pronóstico, tiene una alta tasa de respuesta al tratamiento de inducción inicial (18).

### 6.3 Fisiopatología

#### Alteraciones genéticas

Las células leucémicas en la LMA se caracterizan por anomalías en la proliferación, supervivencia y diferenciación. Estas propiedades están originadas por cambios a nivel genético y epigenético en dichas células (13).

Aunque el número de mutaciones en el genoma o exoma de la LMA es más bajo que en la mayoría de neoplasias, con un promedio de sólo 5 mutaciones recurrentes por genoma de LMA, se puede identificar como mínimo una mutación driver en el 96% de pacientes con LMA de novo. Estas mutaciones se categorizan en 3 grupos funcionales que afectan diferentes actividades celulares (13).

- Mutaciones en genes que codifican factores de transcripción que participan en la regulación de la diferenciación celular y en la autorrenovación: transcritos de fusión RUNX1/ETO, CBFβ/MYH11 y PML/RARα generados por las anomalías cromosómicas recurrentes t(8;21), inv (16), y t(15;17), respectivamente
- Mutaciones en genes que activan vías de señalización que regulan la proliferación y la supervivencia celular: mutaciones que activan el receptor de tirosina quinasa FLT3, KIT y la vía RAS
- Mutaciones en modificadores epigenéticos que regulan la expresión de varios genes: DNMT3A, IDH1, IDH2, TET2, ASXL1, EZH2

La coexistencia de estos cambios genéticos (adquiridos probablemente en forma secuencial en un proceso de múltiples pasos) en distintos grupos funcionales, afecta diferentes actividades celulares, lo cual conduce finalmente a la transformación en una entidad maligna (13).

#### Rol de la mutación FLT3 en LMA

El FLT3, FMS-like tyrosine kinase 3, (similar FMS a la tirosina quinasa 3) es un gen que codifica a un receptor tirosina quinasa clase III (19). En la hematopoyesis normal el FLT3 participa en el reclutamiento de progenitores hematopoyéticos tempranos hacia los linajes granulocítico, monocítico y de células B (19,20).

Dos distintas clases de mutaciones en FLT3 han sido identificadas en la LMA, siendo la más común (25% de los pacientes con LMA) las duplicaciones internas en tandem (ITD, siglas en inglés) dentro del dominio juxta-membrana del receptor. El segundo tipo de mutación (7% de los pacientes con LMA) son las mutaciones en la hélice activadora del dominio tirosina quinasa (19) (21).

Las mutaciones FLT3-ITD se correlacionan con ciertos subgrupos citogenéticos. En los pacientes con LPA portadores de PML-RARα se ha reportado que el 30 a 50% de los pacientes tienen mutaciones del FLT3. Asimismo, en los pacientes con t(6;9) se ha reportado una ocurrencia promedio de 90% de mutaciones FLT3-ITD (19).

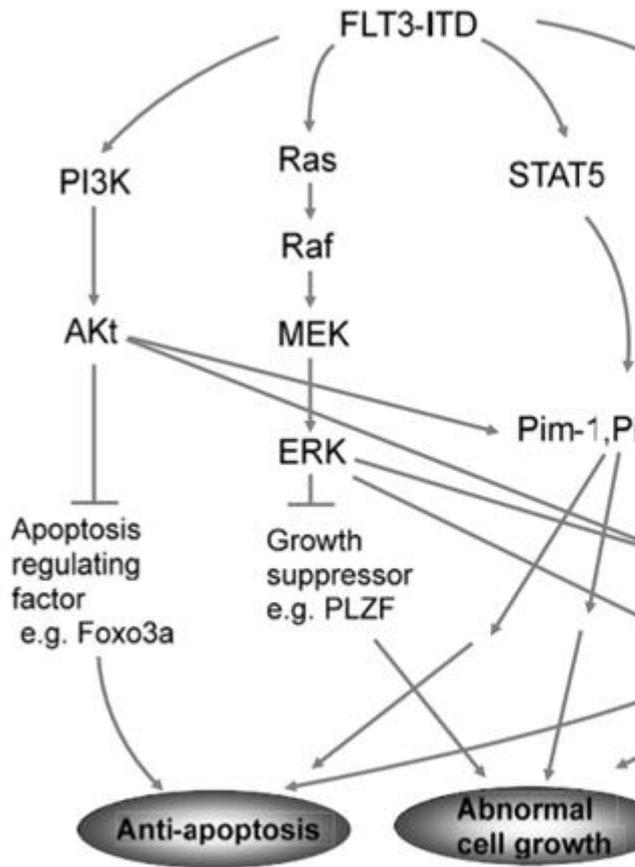
Tanto las mutaciones FLT3-ITD como las mutaciones en la hélice activadora del dominio tirosina quinasa resultan en la activación constitutiva de la quinasa del receptor FLT3 con la consiguiente activación de vías de señalización proliferativas como Ras/MAPK quinasa, la vía MEK/ERK y la vía PI3K/Akt (19).

La mutación FLT3-ITD activa la vía STAT5. Dicha vía induce la expresión de sus genes blanco como ciclina D1, c-myc y del gen antiapoptótico p21, los cuales tienen un papel importante en el crecimiento aberrante de las células leucémicas (19).

Las mutaciones FLT3-ITD inician un ciclo de inestabilidad genómica por medio del cual se incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que conduce a incrementar tanto roturas en la cadena de ADN como errores de reparación. El aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno es producido aparentemente a través de: la vía STAT5 y la activación de RAC1. RAC1 es un componente esencial de las NADPH oxidasas productoras de ROS. La agresividad y el pobre pronóstico de la LMA con mutaciones FLT3-ITD puede ser el resultado del incremento de la inestabilidad genómica provocada por la elevada producción endógena de ROS con el consecuente daño al ADN (19).

Las mutaciones FLT3-ITD inhiben la expresión y la función de varios factores de transcripción mieloides, entre ellos FOXO3a, CEBP $\alpha$  y PU.1, lo cual desempeña un importante rol en la patogénesis de la LMA. El mediador del silenciamiento del ácido retinoico y de los receptores de las hormonas tiroideas (SMRT) recluta a la enzima histona deacetilasa lo que favorece la represión del proceso de transcripción mediante la interacción con varios represores de la transcripción, entre ellos: AML1-ETO, Runx1/AML1 y dedos de zinc de la leucemia promielocítica (PLZF). El PLZF es un represor de la transcripción y un potente supresor del crecimiento celular que bloquea la proliferación y la diferenciación mieloide a través del silenciamiento de sus genes blanco, incluyendo los reguladores del ciclo celular como ciclina A2. La expresión de FLT3-ITD disocia PLZF y SMRT, lo cual inhibe la función de PLZF, conduciendo a una regulación genómica aberrante y un crecimiento celular anormal en la leucemia (19).

**Gráfico N° 1 Mecanismos de Leucemogénesis inducidos por FLT3- ITD.**



Fuente: Takahashi S. Downstream molecular pathways of FLT3 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia: biology and therapeutic implications. J Hematol Oncol. 2011 Apr 1;4:13.

### Mecanismos de disregulación epigenética

El término epigenética se refiere a cambios en la expresión genética que son heredables mediante la división celular pero que no son originados por modificaciones en la secuencia de ADN en sí misma. Varios genes que participan en la regulación epigenética muestran alteraciones somáticas recurrentes en la LMA (22).

En las células madre hematopoyéticas normales los procesos epigenéticos juegan un rol importante en la diferenciación celular y en la hematopoyesis. Cambios aberrantes en dichos procesos epigenéticos contribuyen a la transformación de las células hematopoyéticas normales en células leucemogénicas (22).

Mecanismos de disregulación epigenética en la LMA (22):

- Metilación del ADN
- Hidroximetilación del ADN
- Acetilación de las Histonas
- Metilación de las Histonas

### Tabla Nº 11: Mutaciones recurrentes en LMA.

Gen	Categoría Funcional	Frecuencia en pacientes adultos	Comentarios	Impacto en el Pronóstico
ASXL1	Modificación Epigenética	10%	Más frecuente en pacientes ancianos y en LMA secundaria	Adverso
CEBPA	Diferenciación y autorrenovación de las células progenitoras hematopoyéticas	8% (de los cuales 35% son monoalélicos y el 65% son bialélicos)	Predominantemente con citogenética de riesgo intermedio  Cariotipo normal	Bialélico (doble mutación) favorable en la ausencia de las mutaciones FLT3-ITDs y de DNMT3A
DNMT3A	Modificación Epigenética	22%	Predominantemente con citogenética de riesgo intermedio  Cariotipo normal	Generalmente adverso, su efecto puede ser enmascarado por la mutación coincidente de NPM1
FLT3	Proliferación	25% duplicación interna en tándem (ITD) y 7% dominio tirosina quinasa (TKD)	La duplicación interna en tándem es frecuente en LPA y en Cariotipo normal  La mutación del dominio tirosina quinasa está levemente incrementada en inv(16)	La duplicación interna en tándem es de pronóstico adverso. La mutación del dominio tirosina quinasa tiene un pronóstico no definido.
GATA2	Diferenciación y autorrenovación de las células progenitoras hematopoyéticas	No reportado	Predominantemente en LMA con mutación CEBPA bialélica  Mutaciones germinales en SMD o LMA familiar	Adverso o ninguno
IDH1	Modificación Epigenética	7%	Predominantemente con citogenética de riesgo intermedio  Cariotipo normal  Mutuamente excluyente con las mutaciones IDH2, TET2 y WT1	Generalmente ninguno  Puede ser adverso en grupos genotípicos específicos
IDH2	Modificación Epigenética	10% (de los cuales 75% son de R140 y el 25% son de R172)	Predominantemente con citogenética de riesgo intermedio  Cariotipo normal  Mutuamente excluyente con las mutaciones IDH1, TET2 y WT1  La mutación R140 se asocia con la mutación	Altamente variable  Puede ser dependiente del tipo de mutación (R140 es favorable y R172 es adverso)

			NPM1	
KIT	Proliferación	5%	Casi exclusivamente de la LMA-CBF de riesgo favorable	Generalmente adverso
NPM1	No definida	30%	Predominantemente con citogenética de riesgo intermedio  Cariotipo normal	Favorable, particularmente en la ausencia de FLT3-ITD
NRAS y KRAS	Proliferación	NRAS 12% y KRAS 5%	Frecuentemente con inv(16)	Ninguno
RUNX1	Regulación de la transcripción	10%	Más común en adulto mayores y en LMA secundaria	Adverso
TET2	Modificación epigenética y diferenciación	14%	Tiene asociación con citogenética de riesgo intermedio Más común en adulto mayores Mutuamente excluyente con las mutaciones IDH1, IDH2 y WT1	Ninguno o adverso en algunos genotipos específicos
TP53	Supresión tumoral	6%	Prácticamente exclusivo de pacientes con cariotipo complejo Más común en adulto mayores y en LMA secundaria	Adverso
WT1	Modificación epigenética y diferenciación	7%	Predominantemente en cariotipo normal Mutuamente excluyente con las mutaciones IDH1, IDH2 y TET2	Generalmente adverso

Fuente: Khwaja A. et al. Acute myeloid leukaemia. Nat Rev Dis Primers. 2016 Mar 10;2:16010. (13)

### Disregulación de la Apoptosis en la LMA

La frecuencia de alteraciones en el gen TP53 es baja en la LMA de novo (7% - 15% de los casos) y en la LMA de cariotipo normal (2.1%) (23). Sin embargo, la inactivación funcional de p53 o de su vía parece ser un requisito para la transformación maligna. La pérdida de la función de p53 en las células neoplásicas con TP53 no mutado es causado frecuentemente por alteraciones de las proteínas reguladoras de p53, entre las que se incluyen la sobreexpresión de MDM2 (siglas en inglés de: mouse double minute 2), delección de CDKN2A/ARF, y alteraciones en ATM. Contrariamente a los tumores sólidos, CDKN2A y ATM están raramente afectados en la LMA, sin embargo la sobreexpresión de MDM2 ha sido reportada en varios estudios y se correlaciona con una menor supervivencia libre de progresión en la LMA (24).

La vía apoptótica intrínseca está desregulada en la LMA debido principalmente a la alteración a nivel de los reguladores epigenéticos y muy raramente debido a alteraciones a nivel genómico. Es

así que BCL2 y otros miembros de la familia BCL2 están sobreexpresados en la LMA, lo cual se correlaciona con resistencia a la quimioterapia y a la terapia blanco (24).

El rol de la vía apoptótica extrínseca en la LMA no es del todo claro. En esta vía no se han reportado alteraciones genéticas recurrentes, sin embargo los blastos leucémicos presentan disminución o pérdida de la expresión de FAS durante la transformación de SMD a LMA (24).

### **MicroARNs en la LMA**

Los microARNs son pequeños segmentos de ARN no codificante (entre 20 a 24 nucleótidos) que juegan un importante rol en la regulación genética post transcripcional mediante la represión de los ARN mensajeros blanco (25).

Los microARNs pueden funcionar como oncogenes o como supresores tumorales en los diferentes subtipos de LMA, afectando muchos de los procesos del desarrollo de la leucemia, incluyendo proliferación, supervivencia, diferenciación, autorrenovación, regulación epigenética, así como progresión de la enfermedad y resistencia a la quimioterapia (25).

La disregulación de los microARNs contribuye al desarrollo de la LMA. Dicha disregulación ocurre mediante varios mecanismos, que incluyen (25):

- Deleciones que conducen a disminuir la expresión de microARNs.
- Expresión incorrecta debido a la estrecha proximidad a una región genómica oncogénica creada como resultado de una translocación o de la sobreexpresión de un gen codificante vecino
- Amplificación del número de copias que origina un incremento de la expresión de microARNs.
- Alteraciones epigenéticas que afectan la expresión de los microARNs.
- Interacción aberrante entre regiones promotoras de los microARNs y oncoproteínas o factores de transcripción disregulados.
- Disregulación en el procesamiento de los microARNs provocando niveles alterados de microARNs maduros.

La disregulación de ciertos microARNs puede alterar la normal señalización del factor NF-kB lo cual resulta en transformación maligna, incluyendo a neoplasias mieloides. El microARN miR-146a es un regulador negativo de la vía NF-kB, vía cuya sobreactivación está implicada en la patogénesis de múltiples neoplasias. Es así que que la deficiencia de miR-146a participa en el desarrollo de neoplasias tanto linfoides como mieloides. La deleción del cromosoma 5q, que es común en el SMD que progresa a LMA, provoca una pérdida de miR-145 y de miR-146a debido a que ambos se codifican en el brazo largo del cromosoma 5. La pérdida de dichos microARNs conduce a un proceso de mieloproliferación y a una eventual progresión a LMA como resultado de un incremento de la señalización NF-kB (25).

Un aspecto importante de la biología de los microARNs en la LMA es que pueden presentar roles opuestos dependiendo del contexto de la enfermedad. Así por ejemplo, tenemos que miR-9 está regulado al alta y juega un rol oncogénico en la LMA con rearrreglo MLL. Sin embargo, miR-9 tiene un papel de supresor tumoral en otros tipos de LMA, incluyendo la LMA pediátrica con t(8;21), en donde la sobreexpresión de miR-9 reduce la proliferación de las células leucémicas e induce la diferenciación monocítica. Una posible explicación a este fenómeno consiste en diferencias en la disponibilidad de blancos en el ARNm para el microARN. Esto debido a que la LMA originada por mutaciones driver independientes tienen distintos perfiles transcripcionales (25).

### **Rol del microambiente de la médula ósea en el desarrollo de la LMA**

Las células madre hematopoyéticas habitan en un complejo microambiente de la MO altamente especializado: el nicho. Se han identificado dos tipos de nicho en la MO: el osteoblástico y el vascular. El nicho osteoblástico se localiza en la superficie interna de la cavidad ósea y provee de un microambiente para que las células madre sean capaces de contribuir a la hematopoyesis como células quiescentes o como células de replicación lenta. El nicho vascular consiste en células endoteliales sinusoidales que revisten internamente los vasos sanguíneos y promueven la proliferación y la diferenciación de células madre en replicación activa. La coordinación entre el nicho osteoblástico y vascular regula la autorrenovación, proliferación y diferenciación de las células madre, así como su movilización dentro y fuera de la MO (26).

Las células estromales de la MO son células mesenquimales multipotentes del estroma de la MO. Estas células son capaces de diferenciarse en adipocitos, condrocitos, osteocitos, mioblastos, cardiomiocitos, neuronas y astrocitos (26).

Las células madre leucémicas comparten ciertas características con las células madre hematopoyéticas como la autorrenovación y diferenciación, sin embargo se diferencian de éstas por su proliferación no regulada y su habilidad de invadir y diseminarse. Las células estromales de la MO son capaces de promover el crecimiento, la supervivencia y la resistencia a la quimioterapia de las células leucémicas a través del aporte a las células madre leucémicas de citoquinas y señales mediadas por contacto celular (26).

Las células madre leucémicas tienen la capacidad de distorsionar los nichos normales de la MO y crear un microambiente tumoral (26,27). Paralelamente a los eventos leucemogénicos en el sistema hematopoyético, los nichos son convertidos en un ambiente con señales que favorecen el crecimiento y la proliferación celular (26–28).

Existe una estrecha relación entre las células leucémicas y las células endoteliales. Las células endoteliales del nicho vascular son un componente crítico del nicho de la LMA, en el cual las células leucémicas se pueden integrar a la vasculatura. Una gran proporción de pacientes con LMA expresan altos niveles de VEGF (factor de crecimiento vascular del endotelio), lo cual conduce a la inducción de la angiogénesis y a la reducción de la apoptosis de las células leucémicas (29).

#### **6.4 Aspectos epidemiológicos**

La LMA es el tipo más común de leucemia aguda en adultos. Más de la mitad de los casos se presentan en pacientes mayores de 65 años, siendo la edad media de diagnóstico los 68 años (15).

En Estados Unidos se estiman unos 21,450 casos nuevos de LMA para el 2019, lo que representa el 1.2% de todos los casos nuevos de cáncer. Asimismo, para este año se estiman 10,920 muertes por LMA, lo que significa el 1.8% de muertes por una neoplasia maligna. La incidencia de LMA en Estados Unidos es de 4.3 casos por 100,000 habitantes al año, mientras que la tasa de mortalidad es de 2.8 muertes por 100,000 habitantes al año. La población total con LMA tiene una sobrevivida de 28.3% a los 5 años.

En los países occidentales, incluidos aquellos de latinoamérica, la incidencia anual de LMA en mayores de 18 años se sitúa entre los 30 a 40 casos por millón de habitantes. La razón hombre/mujer oscila entre 1.1 a 1.3. Sin embargo, entre los 80 y 84 años dicha razón se incrementa a 1.8 (13). La tasa de incidencia de la LMA exhibe un patrón unimodal caracterizado por un incremento en forma paralela a la edad, hasta los 75 u 80 años, etapa en la cual la incidencia se estabiliza o disminuye (30).

La LMA tiene un fuerte componente étnico. En Asia se reporta una incidencia mucho menor que en los países occidentales. Es así, que en Japón y China, la incidencia estimada de LMA es aproximadamente la mitad que la de Estados Unidos y que la de Europa. Asimismo, los americanos de origen asiático tienen un menor riesgo de desarrollar LMA que los americanos blancos. En Estados Unidos la LMA (excluyendo la LPA) es más común entre los blancos no hispanicos que entre los blancos hispanicos, negros y asiáticos (13).

## 6.5 Factores de riesgo

A continuación se muestran los factores de riesgo clínicos y medioambientales con impacto estadístico relacionados a LMA.

### 6.5.1 Factores de riesgo clínicos y medioambientales

**Tabla Nº 12: Riesgos relativos de neoplasias mieloides en parientes de primer grado de un paciente con LMA**

Neoplasia	Razón de Incidencia Estandarizada	IC 95%
Síndrome Mieloproliferativo	1.46	1.07 - 1.94
Policitemia vera	1.87	1.22 - 2.73
Trombocitosis esencial	1.32	0.70 - 2.26
Mielofibrosis idiopática	1.15	0.31 - 2.93
Leucemia mieloide crónica	0.87	0.43 - 1.55
Síndrome mielodisplásico	1.77	1.01 - 2.88
Leucemia mieloide aguda	1.53	1.12 - 2.04

**Tabla Nº 13: Riesgo relativo estimado de LMA en fumadores acorde a los cigarrillos por día, años de fumador, consumo acumulado de tabaco (paquetes por año).**

Cigarrillos por día	RR (IC 95%)	Valor de P
< 10	1.27 (1.03 - 1.56)	0.027
10 - 20	1.36 (1.12 - 1.64)	0.002
20-30	1.55 (1.25 - 1.92)	< 0.001
> 30	1.77 (1.44 - 2.18)	< 0.001
Años de fumador	RR (IC 95%)	Valor de P
< 20	1.07 (0.91 - 1.25)	0.415
> 20	1.44 (1.23 - 1.68)	< 0.001

Paquetes por año	RR (IC 95%)	Valor de P
< 10	1.13 (0.95 - 1.36)	0.175
10 - 20	1.23 (1.04 - 1.44)	0.015
20 - 30	1.39 (1.19 - 1.63)	< 0.001
> 30	1.71 (1.43 - 2.05)	< 0.001

Fuente: Fircanis S., Merriam P., Khan N., Castillo J. et al. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. Am J Hematol. 2014 Aug; 89(8):E125-32.

**Tabla Nº 14: Asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de LMA**

Cualquier tipo de consumo de alcohol		Consumo ligero de alcohol		Consumo moderado o pesado de alcohol	
RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p
1.02 (0.86 - 1.21)	0.01	0.97 (0.85 - 1.11)	0.334	0.9 (0.74 - 1.09)	0.24

Fuente: Rota M. et al. Alcohol drinking and risk of leukemia-a systematic review and meta-analysis of the dose-risk relation. Cancer Epidemiol. 2014 Aug; 38(4):339-45.

**Tabla Nº 15: Asociación entre la exposición ocupacional o recreacional a químicos y el riesgo de LMA**

Factor	Leucemia Mieloide Aguda		
	Controles (N = 1348)	Casos (N = 405)	OR (IC 95%)
<b>Benceno y otros solventes</b>			
Ninguno	1223 (91)	332 (82)	
< 5 años	30 (2)	26 (6)	<b>2.74 (1.57 - 4.80)</b>
≥ 5 años	91 (7)	45 (11)	<b>1.77 (1.19 - 2.63)</b>
p			< 0.0001
<b>Fertilizantes</b>			
Ninguno	1262 (94)	365 (90)	
< 5 años	15 (1)	15 (4)	<b>2.77 (1.30 - 5.93)</b>
≥ 5 años	69 (5)	24 (6)	1.40 (0.85 - 2.31)
p			<b>0.02</b>

<b>Hollín</b>			
Ninguno	1305 (97)	375 (93)	
< 5 años	4 (0.3)	3 (1)	----
≥ 5 años	36 (3)	27 (7)	<b>2.68 (1.57 - 4.57)</b>
p			
<b>Tintes, colorantes</b>			
Ninguno	1286 (96)	374 (93)	
< 5 años	13 (1)	14 (3)	<b>3.14 (1.42 - 6.95)</b>
≥ 5 años	46 (3)	16 (4)	1.17 (0.64 - 2.12)
p			<b>0.02</b>
<b>Cloruro de Vinilo, plásticos</b>			
Ninguno	1287 (96)	378 (93)	
< 5 años	10 (1)	11 (3)	<b>2.81 (1.14 - 6.92)</b>
≥ 5 años	49 (4)	16 (4)	1.03 (0.57 - 1.86)
p			0.08
<b>Carbón</b>			
Ninguno	1322 (98)	392 (97)	
< 5 años	9 (1)	1 (0.3)	----
≥ 5 años	13 (1)	12 (3)	<b>4.03 (1.79 - 9.06)</b>
p			----
Fuente: Poynter J. N. Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study. Int J Cancer. 2017 Jan 1; 140(1):23-33 (31).			

### 6.5.2 Factores de riesgo genéticos

Algunos casos de neoplasias mieloides, incluyendo SMD y LMA, se originan de mutaciones en la línea germinal, tanto de novo como heredadas.

**Tabla Nº 16: Clasificación de la OMS de las Neoplasias mieloides con predisposición en la línea germinal (Neoplasias mieloides familiares)**

**Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal sin la preexistencia de un desorden o disfunción orgánica**

LMA con mutación CEBPA en línea germinal
Neoplasias mieloides con mutación DDX41 en línea germinal †
<b>Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal y preexistencia de desórdenes plaquetarios</b>
Neoplasias mieloides con mutación RUNX1 en línea germinal †
Neoplasias mieloides con mutación ANKRD26 en línea germinal †
Neoplasias mieloides con mutación ETV6 en línea germinal †
<b>Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal y otra disfunción orgánica</b>
Neoplasias mieloides con mutación GATA2 en línea germinal
<b>Neoplasias mieloides asociadas con Síndromes de falla de la médula ósea</b>
Leucemia mielomonocítica juvenil asociada con Neurofibromatosis, Síndrome de Noonan, o desórdenes similares al Síndrome de Noonan
Neoplasias mieloides asociadas con Síndrome de Noonan
Neoplasias mieloides asociadas con Síndrome de Down †
† Se reportan también neoplasias linfoides Fuente: Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26; 129(4):424-447 (32).

## II. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 7.1 Cuadro clínico

#### 7.1.1 Signos y síntomas

Los pacientes con LMA se presentan con síntomas y signos resultantes de la falla de la médula ósea o de la infiltración de algún órgano con células leucémicas. El tiempo de instalación de la enfermedad es variable. En algunos casos, particularmente en individuos jóvenes, se pueden desarrollar los síntomas en pocos días hasta 2 semanas. Otros pacientes experimentan un cuadro crónico, con síntomas que pueden durar meses. Un tiempo de enfermedad prolongado sugiere un antecedente de desorden hematológico, principalmente SMD (33).

**Tabla N° 17: Cuadro clínico de presentación de la LMA**

Síntomas	Signos
Fatiga	Palidez
Anorexia	Fiebre
Pérdida de peso	Manifestaciones hemorrágicas (gingivorragia, petequias, púrpura, equimosis, hemorragia del tracto gastrointestinal o a nivel del SNC)

Mareo	Linfadenopatía (infrecuente)
Angina	Organomegalia (infrecuente)
Fuente: De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J. 2016 Jul 1;6(7):e441 (14).	

Algunas manifestaciones de la LMA resultan de la infiltración leucémica a nivel extramedular. Los órganos más frecuentemente comprometidos son el bazo, el hígado, las encías y la piel. Una sensación de plenitud abdominal o de llenura precoz puede aparecer debido a hepatomegalia y/o esplenomegalia (33).

### Compromiso del SNC

El compromiso del SNC por la LMA es raro. Su incidencia es mucho menor que en el caso de la LLA. Es más común en pacientes jóvenes  $\leq 45$  años, con conteo de leucocitos  $\geq 50,000/\mu\text{L}$ , y con la presencia de ciertas anormalidades cromosómicas como 11q23, inv (16), trisomía 8 y t(9;11) (34) (35).

El estudio prospectivo de Alakel N. et al. analizó la data más grande de pacientes adultos con LMA e infiltración del SNC. Dicho estudio determinó los siguientes factores de riesgo para un potencial compromiso del SNC al momento del diagnóstico de LMA: cariotipo complejo, mutaciones FLT3-ITD, presencia simultánea de una mutación FLT3-ITD y la mutación NPM1, LMA M5 (FAB), y altos niveles de LDH. Asimismo, los pacientes con compromiso del SNC al diagnóstico de LMA tienen una peor sobrevida que los pacientes sin infiltración a dicho nivel, incluso si son tratados con quimioterapia intratecal (36).

El compromiso del SNC puede ser primario cuando se halla al momento del diagnóstico de LMA (tanto en forma solitaria como coexistiendo con el compromiso de la médula ósea y/o otro órgano) o puede ser secundario cuando se presenta en estadios avanzados de la enfermedad, como recaída o refractariedad.

**Tabla Nº 18: Signos y síntomas más frecuentes del compromiso primario o secundario del SNC por la LMA**

Signos/Síntomas neurológicos	Compromiso primario del SNC	Compromiso secundario del SNC	p
Cefalea	44.74%	41.03%	0.921
Náuseas/vómitos	13.16%	15.38%	1
Parálisis de nervios craneales	7.8%	25.64%	0.141
Convulsiones	5.26%	15.38%	0.263
Alteración del estado mental	21.05%	25.64%	0.837
<b>Déficit motor</b>	<b>10.53%</b>	<b>31.58%</b>	<b>0.047</b>
Aumento de la presión intracraneal	7.89%	10.26%	1
<b>Debilidad en miembros inferiores</b>	<b>13.16%</b>	<b>38.46%</b>	<b>0.023</b>

Parestesias/disestesias	13.16%	28.21%	0.178
Disfunción esfinteriana	7.89%	17.95%	0.31
<b>Reflejos asimétricos</b>	<b>2.7%</b>	<b>26.32%</b>	<b>0.007</b>
Rigidez de nuca	10.53%	10.25%	1
Signos meníngeos	7.89%	5.26%	1
Fuente: Patkowska E. et al. Primary and Secondary Central Nervous System Involvement in Acute Myeloid Leukemia. J Leuk. 2019; 7: 257.			

### Leucemia Cutis

La Leucemia Cutis se ha observado en el 3% de los pacientes con LMA y se encuentra asociada en el 50% de los casos con los subtipos M4 y M5 de la clasificación FAB (37). La incidencia de leucemia cutis es más alta en niños, particularmente en infantes. Se puede desarrollar en forma concomitante, posterior (más frecuente), o raramente antes de la presentación de los síntomas de leucemia (38).

La leucemia cutis usualmente se presenta como un rash papulonodular difuso con una distribución predominante a nivel de los miembros inferiores, y en forma secundaria a nivel de los miembros superiores y el tronco (39). Tiene una predilección por áreas de piel previamente comprometidas por inflamación o infección (40).

### Sarcoma Mieloide

El Sarcoma Mieloide (SM) o Granulocítico, también conocido como Cloroma, es una masa tumoral compuesta de blastos mieloides con o sin maduración que se presenta en una región anatómica diferente a la médula ósea. El infiltrado de cualquier área corporal por las células leucémicas no se clasifica como sarcoma mieloides a menos que se presente como una masa tumoral.

Su desarrollo se ha reportado en 2.5% a 9.1% de los pacientes con LMA, y puede ocurrir en forma previa, concomitante o posterior a su diagnóstico (38). La incidencia de SM a la recaída es mayor en los pacientes tratados previamente con TPH alogénico (se ha reportado una incidencia de SM de 5% a 12% en pacientes que fueron sometidos a TPH alogénico, lo cual representa del 7% al 46% del total de recaídas) que en los pacientes tratados previamente con quimioterapia (41). Un SM aislado, definido como la ausencia de historia de leucemia, SMD o SMP, y una biopsia de médula ósea negativa, se ha descrito raramente (38). El SM tiene una predilección por la población masculina (razón hombre: mujer es 1.2:1) y por la población que se encuentre en las últimas décadas de la vida (edad media de 56 años).

Ciertas anomalías citogenéticas, particularmente la t(8;21), y otras como inv (16), t(9;11), t(8;17), t(8;16), trisomías de los cromosomas 4, 8, 11, y deleciones de los cromosomas 5q, 16q y 20q, se han asociado con una mayor incidencia de SM durante la presentación de la LMA que durante la recaída. De otro lado, existen estudios que han reportado factores que incrementan el riesgo de SM en el escenario de recaída, principalmente post TPH, como son: edad joven, historia de SM previo al trasplante, citogenética desfavorable y los subtipos M4 y M5 según la clasificación FAB (37).

El espectro de manifestaciones clínicas a la presentación es variable y depende de la localización o del órgano comprometido por la leucemia. Las localizaciones reportadas con más frecuencia son: tejidos blandos, hueso, SNC y ganglios linfáticos. Los sarcomas mieloides intracraneales se presentan frecuentemente en forma contigua a las meninges o al epéndimo. Entre los órganos

con compromiso poco frecuente figuran: tracto gastrointestinal, vesícula biliar, ojos y gónadas (37). En menos del 10% de los casos, el sarcoma mielóide, se presenta en múltiples regiones anatómicas.

**Tabla N° 19: Características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los subtipos de LMA con anomalías genéticas recurrentes**

Subtipo	Características Clínicas y Epidemiológicas	Hemograma y Frotis de sangre periférica
<b>LMA con anomalías genéticas recurrentes</b>		
<b>LMA con t(8;21)(q22;q22.1)</b>	Adultos jóvenes Sarcomas Mieloides 7% de LMA en adultos 10% - 15% de LMA en niños	Citopenias Blastos circulantes con evidencia de maduración neutrofílica
<b>LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)</b>	Adultos jóvenes Enfermedad extramedular 8% de LMA en adultos 6% - 12% de LMA en niños	Citopenias Conteo de leucocitos y blastos variable
<b>LMA con PML-RARA</b>	Adultos jóvenes Mayor complicación: CID 5% - 12% de LMA en adultos 8% - 15% de LMA en niños	Variante microgranular: leucocitosis Variante hipergranular: leucopenia Trombocitopenia profunda
<b>LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)</b>	Más común en niños Enfermedad extramedular (encías, piel) CID 4% - 5% de LMA en adultos 5% - 20% de LMA en niños	Anemia, trombocitopenia Conteo de leucocitos y blastos variable
<b>LMA con t(6;9)(p23;q34.1)</b>	Adultos jóvenes 1% de LMA de adultos y pediátrica	Anemia, trombocitopenia, blastos circulantes Conteo de leucocitos menor que en otros tipos de LMA Basofilia en 50% de los casos
<b>LMA con inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)</b>	Hepatoesplenomegalia en algunos casos	Conteo de plaquetas normal o incrementado
<b>LMA con t(1;22)(p13.3;q13.3)</b>	Restringida a infantes y niños pequeños (< 3 años) sin Síndrome de Down Marcada organomegalia, especialmente hepatoesplenomegalia	Anemia, trombocitopenia, moderada elevación de los leucocitos
<b>LMA con BCR-ABL1</b>	0.5% - 3% de todos los casos de LMA Tiene como principal diagnóstico diferencial a la LMC en crisis blástica, de la cual se diferencia por la ausencia de una esplenomegalia marcada	Ausencia de basofilia (que la diferencia de LMC en crisis blástica, en donde encontramos ≥ 2% de basófilos)
<b>LMA con NPM1 mutado</b>	Se presenta típicamente como	Anemia, trombocitopenia

	<p>una LMA de novo en pacientes adultos Predomina en sexo femenino Se puede presentar con enfermedad extramedular, siendo los lugares más frecuentemente afectados: encías, ganglios linfáticos y piel 45% - 64% de LMA con cariotipo normal 27% - 35% de LMA en adultos 2% - 8% de LMA en niños</p>	<p>Conteo de leucocitos y plaquetas mayor que en otros tipos de LMA El conteo de blastos en MO es por lo general mayor a comparación de otros tipos de LMA con cariotipo normal.</p>
<b>LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA</b>	<p>Presenta una incidencia, aunque baja, de linfadenopatía y sarcoma mieloide 6% - 15% de LMA de novo</p>	<p>Mayores niveles de hemoglobina y de blastos en sangre periférica que en la LMA con CEBPA no mutado. Menor conteo de plaquetas y menores niveles de LDH que en la LMA con CEBPA no mutado.</p>
<p>Fuentes: Arber, Daniel A. 2019. "Acute Myeloid Leukemia." In Hematopathology, edited by Eric D. Hsi, 429–66.e5. Elsevier (42).</p>		

**Tabla Nº 20: Características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los subtipos de LMA secundaria y relacionada al Síndrome de Down.**

Subtipo	Características Clínicas y Epidemiológicas	Hemograma y Frotis de sangre periférica
<b>LMA con cambios relacionados a mielodisplasia</b>		
<b>LMA con cambios relacionados a mielodisplasia</b>	<p>Principalmente en adultos mayores 24% - 35% de todos los casos de LMA</p>	<p>Frecuentemente pancitopenia severa</p>
<b>Neoplasias mieloides relacionadas al tratamiento</b>		
<b>LMA relacionada al tratamiento</b>	<p>Latencia larga: características similares a LMA con cambios relacionados a mielodisplasia  Latencia corta: usualmente monoblástica o mielomonocítica sin displasia asociada</p>	<p>Se observa por lo general: anemia (frecuentemente macrocítica) y trombocitopenia. Leucopenia variable.</p>
<b>Proliferaciones mieloides relacionadas al Síndrome de Down</b>		
<b>Mielopoyesis anormal transitoria</b>	<p>Aproximadamente en 10% de los recién nacidos con Síndrome de Down. Hepatoesplenomegalia en algunos casos. Entre las complicaciones muy poco frecuentes se incluyen: falla cardiopulmonar, hiperviscosidad, necrosis esplénica y fibrosis hepática progresiva.</p>	<p>El hallazgo más común es trombocitopenia, otras citopenias son encontradas en forma menos frecuente. Se puede presentar una marcada leucocitosis. El porcentaje de blastos en sangre periférica puede exceder al porcentaje de blastos en médula ósea.</p>

	En la mayoría de los pacientes esta entidad experimenta remisión espontánea durante los tres primeros meses de vida.	
<b>Leucemia mieloide asociada con el Síndrome de Down</b>	El curso clínico en niños con menos de 20% de blastos en MO es relativamente indolente y se presenta con un periodo de trombocitopenia al inicio. El compromiso extramedular, principalmente a nivel del bazo y del hígado, está casi siempre presente.	Los blastos están usualmente presentes en la sangre periférica. Los eritrocitos muestran frecuentemente una anisopoiquilocitosis considerable, presentándose algunas veces como dacriocitos. Comúnmente se encuentra plaquetopenia. Se pueden observar plaquetas gigantes.
Fuentes: Arber, Daniel A. 2019. "Acute Myeloid Leukemia." In Hematopathology, edited by Eric D. Hsi, 429–66.e5. Elsevier (42). Hasserjian RP, Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J. BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. Ann Hematol. 2016 Aug;95(8):1211-21 (43).		

**Tabla Nº 21: Características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los subtipos de LMA no especificada (NOS)**

Subtipo (Equivalencia en la clasificación FAB)	Definición	Características Clínicas y Epidemiológicas	Hemograma y Frotis de sangre periférica
<b>LMA con mínima diferenciación (M0)</b>	Es una LMA sin evidencia de diferenciación mieloide por morfología y citoquímica. La naturaleza mieloide de los blastos se demuestra por marcadores inmunológicos o por estudio ultraestructural.	Representa < 5% de todos los casos de LMA. La mayoría de los pacientes son infantes o adultos mayores.	Usualmente se presenta con pancitopenia. Puede haber leucocitosis con un porcentaje marcadamente incrementado de blastos.
<b>LMA sin maduración (M1)</b>	Presencia de un alto porcentaje de blastos en MO sin evidencia significativa de maduración a células maduras de estirpe neutrofílico. Los blastos constituyen $\geq$ 90% de las células no eritroides.	5% - 10% de todos los casos de LMA. Principalmente en adultos.	Pancitopenia. Se puede presentar leucocitosis con un elevado porcentaje de blastos.
<b>LMA con maduración (M2)</b>	Presencia de $\geq$ 20% de blastos en MO o SP y evidencia de maduración ( $\geq$ 10% de células maduras de linaje neutrofílico); las	10% de todos los casos de LMA	Pancitopenia. Cifra variable de leucocitos y blastos.

	células de linaje monocítico representan < 20% de las células de la MO.		
<b>Leucemia mielomonocítica aguda (M4)</b>	Proliferación de precursores tanto neutrofilicos como monocíticos. La MO o SP tienen $\geq 20\%$ de blastos. Tanto los neutrófilos y sus precursores como los monocitos y sus precursores constituyen como mínimo 20% de las células de la MO.	5% - 10% de todos los casos de LMA Principalmente en adultos mayores. Los pacientes cursan con fiebre y fatiga.	Típicamente se presenta anemia y trombocitopenia. La cifra de leucocitos, blastos y promonocitos puede ser alta.
<b>Leucemia monoblástica/mo nocítica aguda (M5)</b>	Es una LMA en la que el 80% o más de las células leucémicas son de linaje monocítico (monoblastos, promonocitos y monocitos). Un componente neutrofilico menor (< 20%) puede estar presente. Si predominan los monoblastos, se denomina Leucemia monoblástica aguda. Si predominan los promonocitos, se denomina Leucemia monocítica aguda.	<b>Leucemia monoblástica aguda (M5a):</b> Representa < 5% de todos los casos de LMA. Se presenta comúnmente en jóvenes.  <b>Leucemia monocítica aguda (M5b):</b> Constituye < 5% de todos los casos de LMA. Se presenta más frecuentemente en adultos.  En ambos subtipos: Los eventos hemorrágicos son comunes a la presentación. El compromiso extramedular es común, siendo los principales lugares afectados: piel, encías y SNC.	
<b>Leucemia eritroide pura (M6)</b>	Los precursores eritroides constituyen más del 80% de las células nucleadas de la MO. Los proeritroblastos representan $\geq 30\%$ .	Representa < 1% de todos los casos de LMA. Es frecuente la infiltración hepática o esplénica. Se puede presentar una masa extramedular: Sarcoma eritroblástico.	Pronormoblastos neoplásicos con citoplasma basofílico están presentes en el frotis de sangre periférica de la mayoría de los pacientes. La leucocitosis es rara.
<b>Leucemia megacarioblástica aguda</b>	Leucemia aguda con $\geq 20\%$ de blastos en MO, de los cuales el 50% como mínimo es de linaje megacariocítico	< 5% de todos los casos de LMA. La hepatoesplenomegalia es infrecuente.	Los pacientes se presentan con citopenias, más frecuentemente trombocitopenia. Rasgos displásicos pueden estar presentes en los neutrófilos, precursores eritroides, plaquetas y megacariocitos.

<b>Leucemia basofílica aguda</b>	Es una LMA en donde la diferenciación primaria es basofílica.	< 1% de todos los casos de LMA. Síntomas relacionados a falla de la MO. Se pueden presentar: compromiso cutáneo, organomegalia, lesiones líticas y síntomas relacionados a hiperhistaminemia.	Cifra de blastos circulantes en SP es variable.
<b>Panmielosis aguda con mielofibrosis</b>	Es una proliferación panmieloide aguda con incremento de blastos y una fibrosis de la MO concomitante, que no cumple los criterios de LMA con cambios relacionados a mielodisplasia.	Forma muy rara de LMA. Se presenta principalmente en adultos. Cursa frecuentemente con debilidad, fatiga, fiebre y dolor óseo. Esplenomegalia ausente o mínima. La evolución clínica es usualmente rápidamente progresiva.	Pancitopenia siempre presente.

Fuentes: Arber, Daniel A. 2019. "Acute Myeloid Leukemia." In Hematopathology, edited by Eric D. Hsi, 429–66.e5. Elsevier (42). Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405 (44). Hasserjian RP. Erythroleukemia and Its Differential Diagnosis. Surg Pathol Clin. 2013 Dec;6(4):641-59 (45).

## 7.2 Diagnóstico

### 7.2.1 Criterios diagnósticos

Tabla Nº 22: Criterios diagnósticos de LMA

Criterios	Definición	Observaciones
<b>Morfológicos</b>	Conteo de blastos en MO o en SP $\geq$ 20%, excepto en LMA con t(15;17), t(8;21), inv(16), o t(16;16)	<p>Se requieren como mínimo 200 leucocitos en un frotis de sangre periférica y 500 células nucleadas en un aspirado de MO con espículas.</p> <p>Los mieloblastos, monoblastos y megacarioblastos están incluidos en el conteo de blastos.</p> <p>Los promielocitos son equivalentes a blastos sólo en la LPA.</p> <p>Los eritroblastos son equivalentes a blastos sólo en la Leucemia eritroide pura.</p> <p>En la LMA con diferenciación monocítica o mielomonocítica sólo se consideran equivalentes a blastos los monoblastos y los promonocitos, mas no así los monocitos anormales.</p> <p>La citometría de flujo no sustituye a la</p>

		morfología de la MO en la determinación del porcentaje de blastos.
<b>Inmunofenotípicos</b>	<p>La inmunofenotipificación mediante citometría de flujo se emplea para determinar el linaje de los blastos o de los equivalentes a blastos en la LMA.</p> <p>La cuantificación de los patrones de expresión de antígenos citoplasmáticos y de la superficie celular permite detectar inmunofenotipos aberrantes facilitando una adecuada medición de la Enfermedad Mínima Residual (EMR).</p> <p>La inmunofenotipificación se requiere necesariamente para establecer el diagnóstico de LMA con mínima diferenciación y de Leucemia megacarioblástica aguda.</p>	<p>No existe consenso general en el punto de corte para considerar una LMA positiva para un marcador.</p> <p>Para la mayoría de los marcadores, un criterio comúnmente usado es que 20% o más de las células leucémicas expresan un determinado marcador.</p> <p>En algunos marcadores seleccionados (CD3 citoplasmático, MPO, TdT, CD34, CD117) se aplica un punto de corte de 10%.</p>
<b>Citogenéticos convencionales</b>	<p>Los parámetros biológicos son parte integral de la clasificación OMS de la LMA.</p> <p>Anormalidades genéticas recurrentes que definen subtipos de LMA incluyen: t(8;21), t(15;17), inv(16), t(9;11), t(6;9), inv(3), t(1;22) y t(9;22)</p>	<p>Se detectan anomalías cromosómicas en aproximadamente 55% de las LMA del adulto.</p> <p>Se requiere un mínimo de 20 metafases en la MO para definir un cariotipo como normal y se recomiendan para definir un cariotipo como anormal.</p>
<b>Citogenéticos moleculares</b>	<p>La hibridación fluorescente in situ (FISH) constituye otra opción para detectar alteraciones cromosómicas como: genes de fusión (RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, PML-RARA, KMT2A-MLLT3, DEK-NUP214, RBM15-MKL1, BCR-ABL1) o pérdida de material genético (del 5, del 7, 5q-, 7q-)</p>	<p>Se emplea por lo general ante la falla del examen citogenético convencional.</p>
<b>Genética molecular</b>	<p>El proceso diagnóstico debe incluir la búsqueda de mutaciones específicas mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o mediante un panel genético:</p> <p>(a) Mutaciones en los genes NPM1, CEBPA, y RUNX1 definen subtipos de LMA</p> <p>(b) Mutaciones en FLT3 FLT3-ITD: Duplicaciones internas en tandem (ITD, internal tandem duplications) junto con el ratio</p>	

	<p>alélico: mutante/wild-type FLT3-TKD: mutaciones en el dominio tirosina quinasa a nivel de los codones D835 e I836 Las mutaciones activadoras de FLT3 no sólo son pronósticas, sino también son tributarias de inhibición a nivel del dominio tirosina quinasa.</p> <p>(c) Mutaciones de TP53 y ASXL1 se asocian constantemente con un pobre pronóstico.</p> <p>(d) Mutaciones de c-KIT y de IDH1/IDH2 guían la toma de decisiones terapéuticas.</p>	
<p>Fuente: Döhner H. 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 Jan 21;115(3):453-74 (46). Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447 (32).</p>		

### 7.2.2 Diagnóstico diferencial

**Tabla N° 23: Diagnósticos diferenciales de los diferentes subtipos de LMA.**

Subtipo	Diagnósticos diferenciales
<b>LMA con anomalías genéticas recurrentes</b>	
<b>LMA con t(8;21)(q22;q22.1)</b>	Efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) Leucemia promielocítica aguda Síndrome Mielodisplásico Leucemia aguda de fenotipo mixto
<b>LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)</b>	LMA no categorizada (NOS) Síndrome Mielodisplásico
<b>LMA con PML-RARA</b>	LMA no categorizada (NOS), especialmente Leucemia monocítica aguda Efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) Síndrome Mielodisplásico
<b>LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)</b>	LMA no categorizada (NOS) Leucemia mielomonocítica crónica Leucemia mielomonocítica juvenil
<b>LMA con t(6;9)(p23;q34.1)</b>	LMA con cambios relacionados a mielodisplasia LMA con t(9;22) LMA con inv(16) Leucemia eritroide aguda, especialmente del tipo Eritroleucemia (eritroide/mieloide) Síndrome Mielodisplásico LMC con transformación blástica
<b>LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)</b>	LMA con cambios relacionados a mielodisplasia LMA no categorizada (NOS), especialmente Leucemia megacarioblástica aguda

	Síndrome Mielodisplásico, especialmente el Síndrome 5q-
<b>LMA con t(1;22)(p13.3;q13.3)</b>	LMA no categorizada (NOS) Proliferaciones mieloides del Síndrome de Down Panmielosis aguda con mielofibrosis
<b>LMA con BCR-ABL1</b>	LMA con t(6;9) LMC con transformación blástica
<b>LMA con NPM1 mutado</b>	LMA con cambios relacionados a mielodisplasia Leucemia mielomonocítica aguda Leucemia monocítica aguda LMA con maduración LMA sin maduración Leucemia eritroide aguda
<b>LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA</b>	LMA con maduración LMA sin maduración Leucemia monocítica aguda Leucemia mielomonocítica aguda
<b>LMA con cambios relacionados a mielodisplasia</b>	
<b>LMA con cambios relacionados a mielodisplasia</b>	LMA con t(6;9) LMA con inv(3) o t(3;3) LMA con NPM1 mutado LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA Proliferaciones mieloides del Síndrome de Down Neoplasias mieloides relacionadas al tratamiento Síndrome Mielodisplásico
<b>Neoplasias mieloides relacionadas al tratamiento</b>	
<b>LMA relacionada al tratamiento</b>	LMA con t(8;21)(q22;q22.1) Leucemia aguda de fenotipo mixto Síndrome Mielodisplásico Leucemia monoblástica aguda Leucemia mielomonocítica aguda
<b>Proliferaciones mieloides relacionadas al Síndrome de Down</b>	
<b>Mielopoyesis anormal transitoria</b>	Leucemia megacarioblástica aguda Síndrome Mielodisplásico
<b>Leucemia mioide asociada con el Síndrome de Down</b>	LMA con cambios relacionados a mielodisplasia LMA con t(1;22)
<b>LMA no categorizada (NOS)</b>	
<b>LMA con mínima diferenciación (M0)</b>	Leucemia linfoblástica aguda Leucemia megacarioblástica aguda Leucemia aguda de fenotipo mixto
<b>LMA sin maduración (M1)</b>	Leucemia linfoblástica aguda LMA con maduración
<b>LMA con maduración (M2)</b>	Anemia refractaria con exceso de blastos

	LMA sin maduración Leucemia mielomonocítica aguda
<b>Leucemia mielomonocítica aguda (M4)</b>	LMA con maduración Leucemia monocítica aguda Leucemia mielomonocítica crónica
<b>Leucemia monoblástica/monocítica aguda (M5)</b>	<b>Leucemia monoblástica aguda (M5a):</b> LMA sin maduración LMA con mínima diferenciación Leucemia megacarioblástica aguda  <b>Leucemia monocítica aguda (M5b):</b> Leucemia mielomonocítica crónica Leucemia mielomonocítica aguda Leucemia promielocítica aguda microgranular
<b>Leucemia eritroide pura (M6)</b>	Anemia megaloblástica Leucemia megacarioblástica aguda
<b>Leucemia megacarioblástica aguda</b>	LMA con mínima diferenciación LMA con cambios relacionados a mielodisplasia Panmielosis aguda con mielofibrosis Leucemia linfoblástica aguda Leucemia eritroide pura LMC con transformación blástica Tumores metastásicos en MO (ejemplo: Rbdomiosarcoma alveolar)
<b>Leucemia basofílica aguda</b>	Síndromes mieloproliferativos en fase blástica LMA con t(6;9) Leucemia linfoblástica aguda con gránulos prominentes
<b>Panmielosis aguda con mielofibrosis</b>	Leucemia megacarioblástica aguda Mielofibrosis primaria Post policitemia vera mielofibrosis Post trombocitosis esencial mielofibrosis Neoplasias malignas metastásicas con reacción estromal desmoplásica SMD asociado a exceso de blastos y a mielofibrosis
Fuentes: Arber, Daniel A. 2019. "Acute Myeloid Leukemia." In Hematopathology, edited by Eric D. Hsi, 429–66.e5. Elsevier (42). Hasserjian RP. Erythroleukemia and Its Differential Diagnosis. Surg Pathol Clin. 2013 Dec;6(4):641-59 (45).	

### 7.3 Exámenes auxiliares

#### 7.3.1 Procedimientos especiales

Tabla N° 24: Procedimientos de apoyo diagnóstico en LMA

Procedimiento	Objetivo
Aspirado de médula ósea (AMO)	Citomorfoloía Citoquímica Citometría de flujo para inmunofenotipificación

Biopsia de hueso	Reemplaza al AMO en caso de médula ósea seca
Punción lumbar	Indicada en pacientes con sospecha clínica de compromiso del SNC  La infiltración del LCR se define como la presencia de células leucémicas en el sedimento y/o en la CF de LCR, conjuntamente con una pleocitosis de 5 células/ $\mu$ L como mínimo.
Tipificación del CMH	Para pacientes candidatos a TPH alogénico
<p>Fuentes: Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26; 129(4):424-447. Patkowska E. et al. Primary and Secondary Central Nervous System Involvement in Acute Myeloid Leukemia . J Leuk. 2019; 7: 257.</p>	

### 7.3.2 Imágenes

**Tabla N° 25: Pruebas de imágenes requeridas en pacientes con LMA**

Prueba	Indicación
TEM de cerebro sin contraste	Descartar hemorragia a nivel del SNC
RMN de cerebro con contraste	Descartar meningitis leucémica
PET-CT	Descartar enfermedad extramedular
Ecocardiograma o Ventriculografía nuclear	Evaluar la función miocárdica en pacientes con historia o síntomas de enfermedad cardíaca. Realizar en pacientes con exposición previa a antineoplásicos cardiotoxicos o a radioterapia al tórax Realizar en pacientes en los que se planea tratamiento con antineoplásicos cardiotoxicos o con radioterapia al tórax
<p>Fuente: Tallman MS et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jun 1;17(6):721–49 (47).</p>	

### 7.3.3 Patología clínica

**Tabla N° 26: Exámenes de laboratorio requeridos al diagnóstico de LMA.**

Tipo de Prueba	Exámen
Pruebas hematológicas	Hemograma completo con conteo diferencial
Pruebas de coagulación	TP, INR, TTPa, fibrinógeno

Pruebas bioquímicas	Glucosa, electrolitos, calcio iónico, creatinina, TGO, TGP, FA, LDH, bilirrubina, proteínas totales y fraccionadas, úrea, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, CPK
Pruebas serológicas	Hepatitis A, B, C VIH Citomegalovirus (para pacientes candidatos a TPH alogénico)
Fuente: Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26; 129(4):424-447.	

### 7.3.4 Anatomía patológica

**Tabla Nº 27: Características anatomopatológicas de los subtipos de LMA con anomalías genéticas recurrentes.**

Evento Citogenético	Evento Molecular	Morfología	Inmunofenotipo
<b>LMA con t(8;21)(q22;q22.1)</b>	Fusión RUNX1/RUNX1T1	Los blastos pueden ser < 20% Abundantes gránulos rosados grandes Citoplasma basofílico Bastones de Auer finos	CD13+, CD33+, CD34+ Expresión aberrante de CD19 y PAX5 Algunos casos son CD56+
<b>LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)</b>	Fusión CBFβ/MYH11	Los blastos pueden ser < 20% Frecuentemente presenta una apariencia mielomonocítica Eosinófilos anormales con gránulos basofílicos grandes	CD13+, CD33+, CD14+, CD64+
<b>LMA con t(15;17)(q24.1;q21.2)</b>	Fusión PML/RARA	Los blastos pueden ser < 20% Núcleos bilobulados, plegados Abundantes gránulos citoplasmáticos Numerosos bastones de Auer	CD13+, CD33+, CD15-, CD65- Expresión débil o ausente de CD34, CD11a, CD11b y CD18 Pérdida aberrante de HLA-DR Algunos casos tienen la expresión aberrante de CD2
<b>LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)</b>	Fusión KMT2A-MLL2	Usualmente de aspecto monoblástico	CD13+, CD33+, CD11b+, CD11c+, CD4+, CD14+, CD64+, CD34- Mieloperoxidasa negativa Frecuentemente CD56+
<b>LMA con t(6;9)(p23;q34.1)</b>	Fusión DEK-NUP214	Fenotipo mielóide no específico Comúnmente asociado	CD13+, CD33+

		con hiperplasia eritroide, displasia multilineaje y basofilia	
<b>LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)</b>	Compromete tanto GATA2 como MECOM (EVI1)	Fenotipo mieloide, algunas veces con diferenciación megacariocítica Displasia multilineaje Megacariocitos pequeños bilobulados	CD13+, CD33+, CD117+, CD34+, HLA-DR+ Expresión variable de CD61 y CD41
<b>LMA con t(1;22)(p13.3;q13.3)</b>	Fusión RBM15-MKL1	Vesículas citoplasmáticas no específicas Fibrosis medular variable	Expresión variable de CD13 y CD33 Expresión aberrante de CD7 comúnmente positiva Antígenos megacariocíticos: CD41+, CD42+ y CD61+
<b>LMA con t(9;22)(q34.1;q11.2)</b>	Fusión BCR-ABL1	Médula ósea sin características específicas Puede haber incremento de basófilos	Expresión variable de CD13 y CD33 Frecuentemente expresión aberrante de antígenos linfoides
<b>LMA con NPM1 mutado</b>	—	Frecuentemente muestra diferenciación monocítica Del 80% al 90% de las leucemias monocíticas agudas tienen NPM1 mutado	CD14+, CD11b+, CD68+, CD34- Antígenos monocíticos: CD36+, CD64+
<b>LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA</b>	—	La mayoría de los casos muestra características de LMA con o sin maduración	Usualmente CD34+ y CD7+
Fuentes: Arber, Daniel A. 2019. "Acute Myeloid Leukemia." In Hematopathology, edited by Eric D. Hsi, 429–66.e5. Elsevier (42).			

**Tabla Nº 28: Características anatomopatológicas de los subtipos de LMA secundaria y relacionada al Síndrome de Down.**

Subtipo	Morfología	Inmunofenotipo
---------	------------	----------------

<p><b>LMA con cambios relacionados a mielodisplasia</b></p>	<p>La displasia debe estar presente en al menos 50% de las células y como mínimo en 2 líneas celulares de la MO</p> <p>La disgranulopoyesis se caracteriza por: neutrófilos con citoplasma hipogranular, núcleos hiposegmentados</p> <p>La diseritropoyesis se caracteriza por: megaloblastosis, cariorrexis y núcleos irregulares con fragmentación o multinucleación; pueden estar presentes sideroblastos en anillo</p> <p>La dismegacariopoyesis se caracteriza por micromegacariocitos y megacariocitos de tamaño normal o grande con núcleos no lobulados o múltiples</p>	<p>Variable</p> <p>Por lo general son CD13+, CD33+</p> <p>Expresión aberrante de CD56 y CD7</p>
<p><b>LMA relacionada al tratamiento</b></p>	<p>Latencia larga: características similares a LMA con cambios relacionados a mielodisplasia</p> <p>Latencia corta: usualmente monoblástica o mielomonocítica sin displasia asociada</p>	<p>Variable</p> <p>Por lo general son CD34+, CD13+, CD33+</p> <p>Expresión aberrante de CD56 y CD7</p>
<p><b>Proliferaciones mieloides relacionadas al Síndrome de Down</b></p>		
<p><b>Mielopoyesis anormal transitoria</b></p>	<p>Los blastos son morfológicamente indistinguibles de aquellos en la Leucemia Mieloide asociada con el Síndrome de Down</p> <p>Displasia eritroide y megacariocítica típicamente presente</p>	<p>CD34+, CD56+, CD13+, CD33+, CD7+, CD4+, CD41+, CD61+, CD42b+</p>
<p><b>Leucemia mioide asociada con el Síndrome de Down</b></p>	<p>Diseritropoyesis y disgranulopoyesis</p>	<p>Perfil similar a la Mielopoyesis anormal transitoria, con las siguientes excepciones: CD34- en 50% de los casos CD56 y CD41 son comúnmente negativos</p>
<p>Fuentes: Arber, Daniel A. 2019. "Acute Myeloid Leukemia." In Hematopathology, edited by Eric D. Hsi, 429–66.e5. Elsevier (42).</p>		

**Tabla Nº 29: Características anatomopatológicas de los subtipos de LMA no especificada (NOS)**

Subtipo (Equivalencia en la clasificación FAB)	Morfología y Citoquímica	Inmunofenotipo
<b>LMA con mínima diferenciación (M0)</b>	<p>Blastos de tamaño mediano con cromatina nuclear dispersa, núcleos redondeados con uno o dos nucleolos, citoplasma agranular con un grado variable de basofilia.</p> <p>Citoquímica: Mieloperoxidasa (-), Sudán negro B (-), Naftol-ASD-cloroacetato-esterasa (-)</p>	<p>CD34+, CD38+, HLA-DR+, CD13+, CD117+, CD33 (+ en 60%), TdT (+ en 50%), CD7 (+ en 40%) CD11b-, CD15-, CD14-, CD64-, CD65-</p>
<b>LMA sin maduración (M1)</b>	<p>Blastos medianos con ratio núcleo/citoplasma alto, pueden presentar granulación azurofílica o bastones de Auer aislados en el citoplasma en el 5% a 10% de los casos</p> <p>Citoquímica: Mieloperoxidasa (+), Sudán negro B (+)</p>	<p>CD13+, CD33+, CD117+, CD34 (+ en 70%), HLA-DR (+ en 70%), CD15-, CD65-, CD14-, CD64-, CD7 (+ en 30%)</p>
<b>LMA con maduración (M2)</b>	<p>Blastos pequeños a medianos con o sin granulación azurofílica, bastones de Auer presentes en forma frecuente. Ratio núcleo/citoplasma alto. Los promielocitos, mielocitos y neutrófilos maduros comprenden como mínimo el 10% de las células de la MO. Precursores eosinofílicos se encuentran incrementados frecuentemente.</p> <p>Citoquímica: Mieloperoxidasa (+), Sudán negro B (+), Naftol-ASD-cloroacetato-esterasa (+)</p>	<p>CD13+, CD33+, CD65+, CD11b+, CD15+, HLA-DR+, CD34+, CD117+, CD14-, CD64-, CD7(+ en 30%)</p>
<b>Leucemia mielomonocítica aguda (M4)</b>	<p>Blastos grandes, ratio núcleo/citoplasma moderado, basofilia variable. Los núcleos pueden ser redondeados, con forma de riñón o irregulares. Los nucleolos son usualmente prominentes.</p> <p>Citoquímica: por lo menos 3% de los blastos son Mieloperoxidasa (+). Monoblastos, promonocitos y monocitos son típicamente Esterasa no específica (+)</p>	<p>CD13+, CD33+, CD65+, CD11b+, CD11c+, CD15+, HLA-DR+, CD34+, CD117+, CD14+, CD4+, CD64+, CD36+, CD68+, CD163+, CD7(+ en 30%)</p>
<b>Leucemia monoblástica/mo nocítica aguda (M5)</b>	<p>Los monoblastos son células grandes con abundante citoplasma que puede ser moderada a intensamente basofílico y puede mostrar formación de pseudópodos. Usualmente tienen núcleos redondos con uno o más nucleolos prominentes. Los promonocitos presentan un núcleo más irregular, el citoplasma es generalmente menos basofílico y algunas veces claramente más granulado. Los bastones de Auer son raros en la Leucemia monoblástica aguda.</p> <p>Citoquímica: los monoblastos son típicamente Mieloperoxidasa (-), los promonocitos podrían mostrar Mieloperoxidasa (+)</p>	<p>CD13+, CD33+, CD65+, CD11b+, CD11c+, CD15+, HLA-DR+, CD34 (+ en 30%), CD117+, CD14+, CD4+, CD64+, CD36+, CD68+, CD163+</p>

<p><b>Leucemia eritroide pura (M6)</b></p>	<p>La MO es típicamente hiper celular. Los pronormoblastos deben comprender como mínimo el 80% de las células nucleadas en la MO. Los pronormoblastos neoplásicos son grandes, con abundante citoplasma vacuolado. Algunos casos presentan pronormoblastos pequeños con citoplasma basofílico. El grado de disgranulopoyesis y dismegacariopoyesis es similar o menor que en la Eritroleucemia. Los sideroblastos en anillo están presentes en aproximadamente la mitad de los casos.</p> <p>Citoquímica: PAS (+), Mieloperoxidasa (-), Esterasa no específica (-)</p>	<p>CD34-, CD45-, E-cadherina (+), CD117+, CD36+, CD71+, HLA-DR (-), CD41-, CD61- Expresión aberrante de CD7 y CD2</p>
<p><b>Leucemia megacarioblástica aguda</b></p>	<p>Megacarioblastos de tamaño mediano a grande. Núcleo redondeado, ligeramente irregular o indentado, con cromatina reticular fina, y de uno a tres nucleolos. El citoplasma es basofílico, frecuentemente agranular, y puede mostrar pseudópodos. Grados variables de fibrosis de la MO.</p> <p>Citoquímica: Mieloperoxidasa (-), Sudán negro B (-), Naftol-ASD-cloroacetato-esterasa (-).</p>	<p>CD41+, CD61+, CD42+, CD13+, CD33+, CD34-, CD45-, HLA-DR-, CD36+</p>
<p><b>Leucemia basofílica aguda</b></p>	<p>Blastos medianos con un ratio núcleo/citoplasma alto. El núcleo es ovalado, redondeado o bilobulado, y presenta una cromatina dispersa y uno a tres nucleolos prominentes. El citoplasma es moderadamente basofílico, su vacuolización puede estar presente.</p> <p>Citoquímica: Azul de Toluidina (+), Fosfatasa ácida (+)</p>	<p>CD13+, CD33+, CD123+, CD203c+, CD11b+, CD34+, HLA-DR+, CD117-, CD9+</p>
<p><b>Panmielosis aguda con mielofibrosis</b></p>	<p>MO hiper celular, estroma fibrótico, proliferación incrementada de precursores eritroides, precursores granulocíticos y megacariocitos (panmielosis) Presencia de focos de células hematopoyéticas inmaduras que incluyen blastos y megacariocitos displásicos de tamaño pequeño con citoplasma eosinófilo y grado variable de atipia</p> <p>Citoquímica: Mieloperoxidasa (-), PAS (+)</p>	<p>CD34+, CD13+, CD33+, CD117+</p>

Fuentes: Arber, Daniel A. 2019. "Acute Myeloid Leukemia." In Hematopathology, edited by Eric D. Hsi, 429–66.e5. Elsevier (42). Hasserjian RP. Erythroleukemia and Its Differential Diagnosis. Surg Pathol Clin. 2013 Dec;6(4):641-59 (45). Ladines-Castro W. et al. Morphology of leukaemias. Rev Med Hosp Gen Méx. 2015;79(2), 107–113 (48).

**Tabla N° 30: Expresión de marcadores citoplasmáticos y de superficie celular para el diagnóstico de LMA**

Estirpe	Marcadores
Marcadores de estadio precursor	CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR

Marcadores de estirpe granulocítica	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, mieloperoxidasa citoplasmática (MPOc)
Marcadores de estirpe monocítica	Esterasa no específica, CD11c, CD14, CD64, lisozima, CD4, CD11b, CD36, homólogo de NG2*
Marcadores de estirpe megacariocítica	CD41 (glucoproteína IIb/IIIa), CD61 (glucoproteína IIIa), CD42 (glucoproteína 1b)
Marcador de estirpe eritroide	CD235a (glicoforina A), CD36
<p>*La mayor parte de los casos con anomalías del 11q23 expresan el homólogo de NG2 (codificado por CSPG4) Fuente: Döhner H. 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(3):453-74. Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26; 129(4):424-447.</p>	

### 7.3.5 Evaluación genética y molecular

**Tabla Nº 31: Tamizaje citogenético y molecular en LMA.**

<b>Citogenética</b>
Tamizaje para las mutaciones: NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1, c-KIT, IDH1, IDH2
Tamizaje para los rearrreglos genéticos: PML-RARA, CBFβ-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1, y otros genes de fusión
Fuentes: Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26; 129(4):424-447.

### 7.3.6 Preservación de la fertilidad.

El tratamiento de la LMA no conlleva un deterioro importante de la función ovárica. Sin embargo, las pacientes que requieren ser sometidas a un tratamiento intenso, como dosis altas de radioterapia o TPH, poseen un riesgo elevado de toxicidad ovárica, por lo cual deberían contar con un método de preservación de la fertilidad.

La GPC de Corea sobre preservación de la fertilidad en pacientes con neoplasias hematológicas menciona no recomendar la criopreservación del tejido ovárico en pacientes con LMA, debido a que las células leucémicas pueden infiltrar los ovarios (49); en caso de considerar este método, se aconseja realizarlo posterior a la remisión de la leucemia y evaluando la posibilidad de enfermedad residual en los ovarios.

El uso de la terapia hormonal como método de preservación de la fertilidad es controversial (50). Otro método disponible es la criopreservación del embrión u oocito; sin embargo, no suele ser un método factible en pacientes con neoplasias hematológicas.

## 7.4 Clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda

### 7.4.1 Clasificación de la LMA según la OMS.

**Tabla Nº 22: Clasificación de la OMS de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y neoplasias relacionadas**

<b>LMA con anomalías genéticas recurrentes</b>
LMA con t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11
LMA con PML-RARA
LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
LMA con t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
<i>Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1</i>
LMA con NPM1 mutado
LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA
<i>Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado</i>
<b>LMA con cambios relacionados a mielodisplasia</b>
<b>Neoplasias mieloides relacionadas al tratamiento</b>
<b>LMA no especificada (NOS)</b>
LMA con mínima diferenciación
LMA sin maduración
LMA con maduración
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monoblástica/monocítica aguda
Leucemia eritroide pura
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
<b>Sarcoma mieloide</b>
<b>Proliferaciones mieloides relacionadas al Síndrome de Down</b>

Mielopoyesis anormal transitoria
Leucemia mieloide asociada con el Síndrome de Down
Fuente: Arber D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.

#### 7.4.2 Estratificación de riesgo

##### A. Estratificación de riesgo en Leucemia Mieloide Aguda

Tabla Nº 33: Grupos de riesgo citogenético en LMA según el European LeukemiaNet.

Categoría de Riesgo	Alteración Genética
<b>Favorable</b>	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 NPM1 mutado sin FLT3-ITD o con FLT3-ITD bajo† Mutación bialélica de CEBPA
<b>Intermedio</b>	NPM1 mutado y FLT3-ITD alto† NPM1 wild-type sin FLT3-ITD o con FLT3-ITD bajo† (sin alteraciones genéticas de riesgo adverso) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas
<b>Adverso</b>	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); rearrreglo de KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 o del(5q); -7; -17/anormalidades(17p) <b>Cariotipo complejo §, Cariotipo monosomal   </b> NPM1 wild-type y FLT3-ITD alto† RUNX1 mutado¶ ASXL1 mutado¶ TP53 mutado#

† bajo, ratio alélico bajo (< 0.5); alto, ratio alélico alto (≥ 0.5). El cálculo del ratio alélico de FLT3-ITD (empleando análisis de fragmentos de ADN) se determina como la razón del área bajo la curva "FLT3-ITD" entre el área bajo la curva "FLT3-wild type". Independientemente de las fracciones alélicas de FLT3, los pacientes deberían ser considerados para TPH. No obstante estudios recientes indican que los pacientes con LMA con mutación NPM1 y FLT3-ITD de ratio alélico bajo pueden tener un pronóstico favorable por lo que no deberían ser asignados en forma rutinaria a TPH alogénico. Si el ratio alélico de FLT3-ITD no está disponible, la presencia de una mutación FLT3 debería ser considerada de alto riesgo a menos que se presente en forma concurrente con una mutación NPM1, en cuyo caso se consideraría de riesgo intermedio.

§ Presencia de 3 o más anormalidades cromosómicas no relacionadas en la ausencia de una de las translocaciones o inversiones recurrentes como son: t(8;21), inv(16) o

t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) o t(3;3); LMA con BCR-ABL1

|| Definido por la presencia de una sola monosomía (excluyendo la pérdida de X o Y) en asociación con una monosomía adicional o con una anormalidad cromosómica estructural como mínimo (excluyendo la LMA core-binding factor)

¶ Estos marcadores no deberían ser usados como marcadores pronósticos adversos si es que se presentan en forma concomitante con subtipos de LMA de riesgo favorable.

#Las mutaciones TP53 están estrechamente asociadas con LMA con cariotipo complejo y LMA con cariotipo monosomal

Fuente: Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26; 129(4):424-447 (32).

## 7.5 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive

### 7.5.1 Manejo multidisciplinario

#### A. Principios de tratamiento sistémico

- Tratamiento de inducción

La elección del tratamiento de inducción está influenciado por las características del paciente, tal como la edad, la presencia de comorbilidades, el estado funcional y la preexistencia de síndrome mielodisplásico.

Los pacientes con pobre estado funcional no son candidatos a tratamiento intenso, por lo que tienen como alternativa a terapias de bajas de intensidad y cuidados de soporte.

- Tratamiento de consolidación

Las estrategias de consolidación se basan especialmente en el riesgo de recurrencia; por lo que, se recomienda tratamientos más agresivos en los pacientes de alto riesgo. Aunque, la determinación de riesgo es principalmente basado en la evaluación de la citogenética, es importante considerar como factores de mal pronóstico la falta de respuesta al primer ciclo de inducción o la alta carga tumoral, definida como un recuento de leucocitos  $\geq 40\ 000/uL$  (51).

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico está indicado en pacientes con LMA en los siguientes escenarios (9,52):

- LMA de riesgo alto en primera remisión.

En este grupo se incluyen los pacientes con LMA de citogenética desfavorable, LMA relacionada a terapia o secundaria y aquellos que no alcanzan respuesta completa a la terapia de inducción estándar.

- LMA de riesgo intermedio en primera remisión.

Los pacientes con LMA de riesgo intermedio son un grupo heterogéneo. La decisión de TPH alogénico debe ser realizado en forma individualizada. Aunque los datos son mixtos, los pacientes jóvenes  $< 40$  años con FLT3-ITD mutado NPM1-Wild type presentan un beneficio claro del TPH alogénico en primera remisión completa comparado con quimioterapia.

- LMA refractario en segunda remisión.
- LMA recurrente en segunda remisión.

Debe considerarse el beneficio en la disminución en la tasa de recurrencia y debe ser sopesado con el incremento de riesgo de la mortalidad relacionada a tratamiento.

El trasplante de progenitores autólogo es controversial pero puede ser utilizado como una alternativa en pacientes con LMA sin donante HLA compatible o con riesgo bajo. En pacientes con LMA de riesgo intermedio es controversial la mejor opción de consolidación (QT o TPH autólogo) en quienes no son candidatos a TPH alogénico (53).

- Evaluación y tratamiento del compromiso del SNC por leucemia

El compromiso leptomeníngeo es mucho menos frecuente (<3%) en pacientes con LMA que en los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda; por lo que, no se recomienda el estudio del LCR como estudio de rutina. Sin embargo, si hay síntomas neurológicos (cefalea, confusión, sensorio alterado) al momento del diagnóstico, está indicado el estudio de RMN/TC. De no evidenciarse efecto de masa, debe realizarse el estudio citológico del LCR mediante la punción lumbar (PL).

Si la PL es negativa para células leucémicas el paciente puede tener seguimiento con estudios de PL si los síntomas persisten. Si la punción lumbar es positiva, la quimioterapia intratecal está recomendada, administrado en forma concurrente con el tratamiento de inducción.

La quimioterapia intratecal puede incluir agentes tales como Metotrexate o Citarabina intratecal solos o en combinación. La selección de los agentes o esquemas de tratamiento dependen de la situación clínica y los protocolos institucionales (Ver Tabla N° 29).

**Tabla N° 34: Esquema de tratamiento intratecal en pacientes con compromiso del SNC.**

Fase	Esquema
Primera fase	2 veces a la semana hasta el aclaramiento de blastos en la citología de LCR
Segunda fase	1 vez por semana por 4 a 6 semanas
El LCR debe ser reevaluado al finalizar el tratamiento de inducción, para la administración de quimioterapia intratecal adicional.	

En el caso que la RMN/TC identifique efecto de masa o incremento de la presión intracraneal debido a un a lesión en el parénquima cerebral, la aspiración con aguja fina o la biopsia de la lesión es necesaria. De confirmarse una lesión positiva, se recomienda Radioterapia seguido de quimioterapia intratecal. No se recomienda ARA-C dosis altas concomitante a la RT cerebral, debido al mayor riesgo de neurotoxicidad.

### B. Principios del tratamiento con radioterapia

En general el uso de radioterapia en el manejo de la leucemia mieloide aguda está restringido a algunos escenarios específicos, como el manejo de la enfermedad extramedular aislada residual (sarcoma mieloide) luego del tratamiento sistémico (47).

También puede ser utilizado en un pequeño grupo de pacientes donde la enfermedad extramedular causa compresión nerviosa, donde una pequeña dosis de RT puede ser considerada para disminuir la carga tumoral.

Otra indicación importante del uso de RT es en el manejo del compromiso del SNC por la enfermedad, donde se recomienda la administración de RT (considerar el incremento del riesgo de neurotoxicidad con el uso de ARA-C HD o Metotrexato intratecal) seguido de quimioterapia intratecal 2 veces/ semana hasta tener un LCR negativo, y luego semanalmente por 4-6 semanas (47).

### C. Cuidados de soporte

Los cuidados de soporte pueden incluir principalmente el soporte transfusional, la profilaxis anti-infecciosa y el uso de factores de crecimiento; la profilaxis del síndrome de lisis tumoral también puede ser considerado; sin embargo, la frecuencia en su presentación es baja (9).

- **Profilaxis anti-infecciosa.**

**Tabla N° 35: Profilaxis anti-infecciosa en pacientes con LMA.**

Tipo de Profilaxis	Descripción
Profilaxis fúngica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las infecciones fúngicas invasivas representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con neutropenia prolongada.</li> <li>- Todos los pacientes deben recibir profilaxis antifúngica de acuerdo a la prevalencia de microorganismos en institución.</li> </ul>
Profilaxis antibiótica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerar el uso de profilaxis con fluoroquinolonas contra el <i>Streptococcus viridans</i> y sepsis por gram- negativos.</li> <li>- Realizar seguimiento con los datos del antibiograma local o institucional.</li> </ul>

Fuente: Ministry of Public Health. The management of acute myeloid leukaemia. Clinical Guidelines for the State of Qatar. December 2016 (9). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes (54).

- **Soporte transfusional**

**Tabla N° 36: Soporte transfusional en pacientes con LMA.**

Material Biológico que se Transfunde	Descripción
Transfusión de plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un nivel de <math>10 \times 10^9/L</math> es tomado como punto de corte para la profilaxis de transfusión de plaquetas.</li> <li>- Adicionalmente, al recuento de plaquetas, el sangrado a nivel de mucosas, la infección, la mucositis severa y fiebre deben ser considerados en la evaluación de riesgo de sangrado en forma adecuada para la transfusión de plaquetas.</li> </ul>
Transfusión de glóbulos rojos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Generalmente, se acepta que el mínimo nivel de hemoglobina debe ser 8g/dL; sin embargo, una evidencia sólida para el sustento de ello es deficiente.</li> <li>- La transfusión de concentrados de glóbulos rojos debe ser evitado si el recuento leucocitario <math>&gt; 100 \times 10^9/L</math></li> </ul>
Transfusión de leucocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actualmente, existe poca evidencia para recomendar la transfusión de granulocitos en el tratamiento de la LMA.</li> </ul>

- **Factores de crecimiento**

**Tabla N° 37: Uso de factor estimulante de colonias en pacientes con LMA.**

Factor de crecimiento	Descripción
Factores estimulantes de colonias	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El factor estimulante de colonias granulocíticas y otros factores de crecimiento no conforman parte de los cuidados de soporte</li> </ul>

	<p>en los pacientes con LMA. Aunque pueden ser considerados luego de la respuesta a la terapia de inducción (47).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los factores estimulantes de colonias deben ser suspendidos al menos 7 días antes de la evaluación de la médula ósea.</li> </ul>
--	---

## 7.5.2 Tratamiento

### A. Primera línea de tratamiento en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años.

#### i. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA < 60 años.

1. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de cualquier riesgo, **se recomienda** inducción con Citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua por 7 días e Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> por 3 días como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC Ontario) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III de la Southeastern Cancer Study Group study tuvo por objetivo comparar la efectividad de Idarrubicina (12 mg/m<sup>2</sup>) y Daunorrubicina (45 mg/m<sup>2</sup>) por 3 días cada uno en combinación con Citarabina (ARA-C) en pacientes con LMA de reciente diagnóstico. Las tasas de RC fueron 75/105 (71%) en el grupo de Idarrubicina y 65/113 (58%) en el grupo de Daunorrubicina (p=0.03). La mediana de SG y la mediana de duración de la remisión fueron 297 y 493 días, respectivamente, en el grupo de Idarrubicina. La mediana de sobrevida y la mediana de duración de la respuesta fueron 277 y 328 días, respectivamente, en el grupo de Daunorrubicina. Seis muertes se presentaron durante la intensificación tardía, 5 con Idarrubicina y 1 con Daunorrubicina, por lo que este abordaje fue descontinuado luego que 47 pacientes fueron ingresados. La mediana de SG fue significativamente mayor en pacientes que recibieron intensificación tardía. La conclusión de este estudio fue que Idarrubicina fue más efectiva que Daunorrubicina en inducir la remisión en pacientes con LMA (55). Un metaanálisis tuvo por objetivo determinar si el uso de Citarabina e Idarrubicina (AI) es más efectiva en sobrevida libre de enfermedad (SLE), sobrevida libre de eventos (SLe) y sobrevida global (SG) que la combinación de Citarabina y Daunorrubicina (AD) como terapia de inducción en pacientes con LMA de reciente diagnóstico. Se analizaron 10 estudios que reunieron 4060 pacientes, la dosis de daunorrubicina utilizada en la mayoría de los estudios fue entre 45-60 mg/m<sup>2</sup> por 3 días y la dosis Idarrubicina fue 12 mg/m<sup>2</sup> por 3 días. La combinación de IA estuvo asociada con una ventaja significativa en tasas de respuesta completa (RC) (RR 1.23, IC 95% 1.07-1.41, p=0.004), SLe (HR 0.64, IC 95% 0.45-0.91, p=0.013) y SG (HR 0.88, IC 95% 0.81-0.95, p=0.02), pero no en SLE (HR 0.90, IC 95% 0.80-1.00, p=0.06). En el análisis de subgrupo, la edad presentó una interacción significativa con la SG y el beneficio en tasas de RC. La conclusión la este metaanálisis fue que el tratamiento de inducción basado en la combinación de AI puede mejorar la SG comparado con la AD en pacientes jóvenes con diagnóstico reciente de LMA; por otro lado, se requiere estudios adicionales para determinar si AI puede producir beneficio clínico de acuerdo con las alteraciones genéticas o moleculares (56). Un estudio randomizado tuvo por objetivo comparar la eficacia antitumoral de 3 antraciclínicos en combinación con Citarabina (ARA-C) y Etopósido en pacientes adultos con diagnóstico reciente de LMA. Se randomizaron 2157 pacientes (rango de edad, 15-60 años) a recibir quimioterapia de inducción y consolidación que contenga Daunorrubicina, Idarrubicina o Mitoxantrona. Después de alcanzar respuesta completa, los pacientes fueron sometidos a TPH alogénico o autólogo, dependiendo de la disponibilidad de hermano donante compatible. La tasa de RC en los tres grupos fue 69%, similar en los tres grupos. TPH autólogo fue realizado en el 37% de los pacientes en el grupo de Daunorrubicina versus solo el 29% y 31% en grupo de Mitoxantrona e Idarrubicina, respectivamente (p<0.001). Sin embargo, la SLE y SG de los que obtuvieron RC fue significativamente menor en el grupo de daunorrubicina: la SLE a 5 años fue 29% vs 37% y 37% en el grupo de Mitoxantrona e Idarrubicina, respectivamente. La proporción de pacientes que fueron sometidos a TPH alogénico (22%) fue similar entre los 3 grupos y los resultados fueron similares: SG a 5 años fueron 34%, 34% y 31%, respectivamente. La conclusión de este estudio fue que los pacientes con LMA que no reciben TPH alogénico, el uso de Mitoxantrona o Idarrubicina en lugar de Daunorrubicina mejora la eficacia a largo plazo de la quimioterapia (57).

2. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de cualquier riesgo, **se recomienda** inducción con Citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua por 7 días y Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> por 3 días como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC Ontario) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III E1900 del grupo ECOG tuvo como objetivo evaluar el uso de Citarabina asociado a dosis estándar o dosis altas de Daunorrubicina como tratamiento de Inducción seguido de terapia de consolidación intensa en LMA. El estudio enroló, entre Diciembre del 2002 y Noviembre 2008, 657 pacientes, de 17 a 60 años, con LMA no tratada. Los pacientes fueron randomizados a recibir Daunorrubicina a dosis estándar de 45 mg/m<sup>2</sup> (n = 330) o a dosis altas de 90 mg/m<sup>2</sup> (n = 327) diarios por 3 días. En ambos casos la Daunorrubicina se asoció a Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> diarios en infusión continua por 7 días. Los pacientes que no lograron respuesta completa luego de 1 curso de inducción, recibieron un segundo curso con dosis semejantes de Citarabina pero con Daunorrubicina a dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> por 3 días. El tratamiento de consolidación, para los pacientes que lograron respuesta completa post inducción confirmada mediante AMO y biopsia, consistió en: TPH alogénico para los pacientes con citogenética de riesgo desfavorable o intermedio, o con leucocitos > 100,000 y TPH autólogo para el resto de pacientes. Con respecto a la eficacia de los regímenes, 372 pacientes lograron respuesta completa: 168 (57.3%) del grupo de terapia estándar y 204 (70.6%) del grupo de dosis altas. Asimismo, alcanzaron remisión completa luego de 1 ciclo de inducción: 121 (72%) de los 168 pacientes del grupo de terapia estándar y 170 (83.3%) de los 204 pacientes del grupo de altas dosis. Con respecto a los resultados de sobrevida, la SG media, considerando todos los subgrupos de riesgo, fue de 23.7 meses para el grupo de altas dosis y de 15.7 meses para el grupo de terapia estándar, con un HR de 0.74 (IC 95%, 0.60 - 0.90). De otro lado, tomando en cuenta el perfil citogenético, en los pacientes de riesgo favorable e intermedio la SG media fue de 20.7 meses para los que recibieron terapia estándar y de 34.3 meses para los que recibieron altas dosis (p = 0.004); mientras que, en los pacientes de riesgo desfavorable la SG media fue de 10.2 y 10.4 meses para los que recibieron tratamiento estándar y de altas dosis, respectivamente. Asimismo, considerando el efecto de las mutaciones, se obtuvo que las altas dosis de Daunorrubicina no provocaron un beneficio significativo en sobrevida global en los pacientes con las mutaciones FLT3-ITD o MLL-PTD. Por el contrario, se encontró que en el subgrupo que recibió altas dosis, los pacientes con la mutación FLT3-ITD tuvieron una sobrevida global media (15.2 meses) mucho menor a aquellos pacientes sin dicha mutación (15.2 versus 28.6 meses, p = 0.009). El perfil de eventos adversos encontrado no mostró diferencias significativas en toxicidad hematológica y no hematológica grado 3 a 5 entre ambos grupos de estudio (58). El estudio randomizado UK NCRI AML17 comparó la dosis de 90 mg/m<sup>2</sup> de Daunorrubicina versus la dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> en el tratamiento de inducción de la LMA. El estudio reclutó, entre Septiembre del 2011 y Octubre del 2013, 1206 pacientes mayores de 16 años con LMA o SMD de alto riesgo. Los pacientes fueron randomizados en dos esquemas de inducción compuestos de 2 cursos de tratamiento. El primer curso del esquema DA90 consistió en Daunorrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 3 y 5 más Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 1 al 10. El primer curso del régimen DA60 consistió en Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 3 y 5 más Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 1 al 10. Ambos esquemas incluyeron un segundo curso semejante al primero con la diferencia de que la dosis de Citarabina fue administrada los días 1 al 8. Se obtuvo RC en 75% de pacientes del brazo DA60 y en 73% del brazo DA90 (OR 1.07, IC 95% 0.83 - 1.39, p = 0.6). Asimismo, RC con recuperación plaquetaria incompleta se alcanzó en 84% y en 81% de pacientes de los grupos DA60 y DA90, respectivamente (OR 1.21, IC 95% 0.90 - 1.63, p = 0.2). No se presentaron diferencias significativas tanto en SG a los 24 meses (60% en DA60 y 59% en DA90; HR 1.16, IC 95% [0.95 - 1.43], p = 0.15) como en la tasa de recaída (43% en DA60 y 39% en DA90; HR 1.00, IC 95% [0.79 - 1.27], p = 1.0). La mortalidad a los 60 días fue de 10% en el brazo DA90 y de 5% en el brazo DA60 (HR 1.98, IC 95% 1.30 - 3.02, p = 0.001). Con respecto a la incidencia de eventos adversos, no se evidenció un exceso significativo de toxicidad cardíaca en el brazo de DA90. No se presentaron diferencias significativas en la media de tiempo de recuperación de neutrófilos (p = 0.12) y plaquetas (p = 0.8) entre ambos grupos. Los autores concluyeron que no hay evidencia que la dosis de 90 mg/m<sup>2</sup> de Daunorrubicina sea superior a la dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> en todos los pacientes evaluados o en algún subgrupo específico (59).

3. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de riesgo bajo e intermedio con expresión de CD33, **se sugiere** inducción con Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua

por 7 días con Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> por 3 días y Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m<sup>2</sup> (hasta 4.5 mg vial) en el día 1 como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Ontario) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio randomizado MRC AML 15 tuvo por objetivo determinar la eficacia de la adición de Gemtuzumab (GO) a la terapia de inducción y/o consolidación en pacientes con LMA jóvenes de reciente diagnóstico. Se evaluaron 1113 pacientes < 60 años que fueron randomizados a recibir una dosis de GO (3 mg/m<sup>2</sup>) día 1 del ciclo 1 de la terapia de inducción basado en uno de 3 esquemas: Daunorrubicina y Citarabina; Citarabina, Daunorrubicina y Etopósido; o Fludarabina, Citarabina, FEC e Idarrubicina. Posteriormente, 948 pacientes en remisión fueron asignados a recibir GO en el ciclo 3 en combinación con Amsacrina, Citarabina y Etopósido o altas dosis de Citarabina. El objetivo primario fue la tasa de respuesta completa y la sobrevida global. Se encontró que la adición de GO fue bien tolerado sin incremento significativo de la toxicidad. No se evidenció diferencias en las tasas de respuesta o sobrevida con alguna terapia de inducción. Sin embargo, un análisis de subgrupo basado en la citogenética mostró una interacción significativa y la terapia de inducción con GO (p=0.001), con beneficio significativo en la SG en pacientes con citogenética favorable y ausencia de beneficio en pacientes de riesgo alto, y un beneficio leve en pacientes de riesgo intermedio. Un índice pronóstico internamente validado identificó que aproximadamente un 70% presentan un beneficio en SG a 5 años de 10% con el uso de Gemtuzumab. La conclusión de este metanálisis fue que una proporción de pacientes jóvenes con LMA se benefician en SG con la adición de GO a la terapia de inducción con poca adición de toxicidad (60). Otro metaanálisis tuvo por objetivo evaluar la eficacia de GO asociado a quimioterapia de inducción en pacientes adultos con LMA de reciente diagnóstico. Se colectaron los datos de estudios controlados randomizados (3325 pacientes), todos los estudios tuvieron randomización central y su objetivo primario fue la SG. La adición de GO no incrementó la tasa de respuesta completa con o sin recuperación hematológica completa (OR 0.91, IC 95% 0.77-1.07, p=0.3). Sin embargo, la adición de GO redujo en forma significativa el riesgo de recurrencia (OR 0.81, IC 95% 0.73-0.90, p=0.0001) y mejoró la SG a 5 años (OR 0.90, IC 95% 0.82-0.98, p=0.01). A 6 años, se encontró un beneficio absoluto en la SG en pacientes con características citogenéticas favorables (20.7%, OR 0.47, IC 95% 0.31-0.73, p=0.0006), así también en los pacientes con riesgo intermedio (5.7%, OR 0.84, 0.75-0.95, p=0.005), mientras que en pacientes con citogenética adversa no se encontró beneficio (2.2%, OR 0.99, IC 95% 0.83-1.18, p=0.9). Por otro lado, la dosis de 3mg/m<sup>2</sup> fueron asociados menor tasa de muertes tempranas que las dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> y con eficacia similar. La conclusión de este metaanálisis fue que GO puede ser seguramente añadido a la terapia de inducción convencional y provee un beneficio significativo en la sobrevida en los pacientes con citogenética favorable (61).

4. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de riesgo intermedio o alto < 60 años, **se sugiere** inducción con Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup> por 7 días con Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> por 3 días y Cladribina 5 mg/m<sup>2</sup> por 5 días como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Colombia) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III de Holowiecki J. et al. evaluó el efecto de la adición de Cladribina o Fludarabina al régimen de inducción estándar de LMA. El estudio incluyó 652 pacientes, entre 18 y 60 años. Los pacientes fueron randomizados a recibir uno de tres regímenes de inducción: DA consistente en Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> día 1 al 3 y Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua del día 1 al 7; DAC consistente en el esquema previo pero asociado a Cladribina 5 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 5; y DAF que en lugar de Cladribina asoció Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 5. A los pacientes que alcanzaron respuesta parcial luego de 1 curso de tratamiento, se les administró un segundo curso del esquema recibido. Los resultados en efectividad mostraron que la tasa de respuesta completa (RC) luego de 1 curso de inducción fue mayor para DAC con 62% (n = 138) seguida de DAF con 55% (n = 120) y DA con 51% (n = 107). De la misma forma, la tasa de RC luego de 2 cursos de inducción fue mayor para DAC (67.5%), mientras que para DAF y DA fue de 59% y 56%, respectivamente. Los resultados en sobrevida evidenciaron una probabilidad de sobrevida a los 3 años de 45% ± 4% para DAC y de 33% ± 4% para DA (p = 0.02). El HR de muerte para la comparación de DAC versus DA luego del ajuste según la edad, cifra inicial de leucocitos y cariotipo, fue de 0.69 (IC 97.5%, 0.5 - 0.96, p = 0.01). La SG media fue mayor para DAC (24 meses) en comparación a DAF (16 meses) y DA (14 meses). El análisis por subgrupos mostró, que en los pacientes mayores de 50 años, existe un

beneficio estadísticamente significativo en la SG para el brazo DAC en comparación del brazo DA ( $p = 0.005$ ). Con respecto a los efectos adversos, todos los pacientes experimentaron neutropenia y trombocitopenia grado 4. Ni la cifra mínima alcanzada de neutrófilos y plaquetas, ni la duración de las citopenias, ni el tiempo de recuperación hematológica difirió entre los brazos experimentales (DAC o DAF) y el brazo comparador (DA). Tampoco se presentaron diferencias significativas entre dichos brazos, respecto a los eventos adversos no hematológicos grado 3 ó 4, entre los que figuran principalmente: alopecia, infecciones, mucositis, vómitos y diarrea. Los autores concluyeron que la adición de Cladribina al régimen de inducción estándar se asocia con un incremento de la tasa de respuestas completas y con una mejoría significativa de la sobrevida de los pacientes adultos con LMA (62).

5. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de riesgo intermedio o alto < 60 años, **se sugiere** inducción con dosis altas de Citarabina 2g/m<sup>2</sup>/12h por 6 días o 3g/m<sup>2</sup>/12h por 4 días y Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> por 3 días por 1 ciclo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Consideración, GPC Ontario) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III realizado por el Southwest Oncology Group (SWOG) tuvo por objetivo comparar ARA-C dosis altas (HD) (2g/m<sup>2</sup>/12h por 12 dosis) con ARA-C dosis estándar (SD) (200 mg/m<sup>2</sup>/d por 7 días en infusión continua) ambos asociados a Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup>/d por 3 días en pacientes con LMA < 65 años o LMA secundaria. Los pacientes con RC que recibieron ARA-C SD fueron randomizados a recibir 2 ciclos adicionales de ARA-C SD y Daunorrubicina o un ciclo de ARA-C HD y Daunorrubicina. De los pacientes randomizados entre ARA-C SD (n=493) y HD (n=172) para la terapia de inducción. La tasa de RC en los pacientes < 50 años fue ligeramente menor con ARA-C HD 55% vs 58% con la SD, y 45% vs 53% en los pacientes entre 50-64 años, respectivamente ( $p=0.96$ ). A una mediana de seguimiento de 51 meses, la SG no fue significativamente mejor con ARA-C HD ( $p=0.41$ ); la tasa de SG a 4 años fue 32% (ARA-C HD) versus 22% (ARA-C SD) para aquellos < 50 años; y 13% (ARA-C HD) vs 11% (ARA-C SD) para aquellos entre 50-64 años. Sin embargo, la SLR a 4 años fue mejor con la terapia de inducción basada en ARA-C HD ( $p=0.049$ ): 33% (HD) vs 21% (SD) en < 50 años y 21% vs 9% para aquellos entre 50-64 años, respectivamente. Por otro lado, la terapia de inducción con ARA-C HD fue asociada con un incremento en el riesgo de muerte ( $p=0.003$ ) y toxicidad neurológica ( $p<0.0001$ ). Entre los pacientes que alcanzaron RC con ARA-C SD, la SG y la SLE posterior a la randomización para la terapia de consolidación no fueron significativamente mejor con ARA-C HD comparado con la SD ( $p=0.77$  y  $0.46$ , respectivamente). Los pacientes que recibieron ARA-C HD tanto en inducción o consolidación presentaron mejores tasas de respuesta; sin embargo, la proporción de pacientes RC que no continuaron con terapia de consolidación fue 2 veces mayor después de la inducción con ARA-C HD. La terapia de inducción con ARA-C HD y Daunorrubicina fue asociada con mayor toxicidad que ARA-C SD y Daunorrubicina, y sin mejora en las tasas de RC o SG. Posterior a la RC con terapia de inducción con ARA-C SD, la consolidación con ARA-C HD incrementó la toxicidad pero no la SG y la SLE. Así también, en una comparación no randomizada, los pacientes que recibieron terapia de inducción y consolidación con ARA-C HD presentaron mejor SG y SLE comparado con los que recibieron inducción ARA-C SD y consolidación con ARA-C HD o SD (63). El estudio AML-12 randomizado realizado por la EORTC-GIMENA comparó las tasas de remisión con la terapia de inducción en base a Daunorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> día 1, 3 y 5, Etopósido 50 mg/m<sup>2</sup> días 1-5 y dosis estándar (SD) de Citarabina (100 mg/m<sup>2</sup>/día infusión continua por 10 días) o dosis altas (HD) de Citarabina 3g/m<sup>2</sup>/ 12h infusión de 3 horas días 1, 3, 5 y 7 en 1942 pacientes con diagnóstico reciente de LMA con edades de 15-60 años; posteriormente, los pacientes con RC recibieron un ciclo de consolidación basado en Daunorrubicina y dosis intermedia (ID) de Citarabina 500 mg/m<sup>2</sup>/12h por 6 días, seguido de TPH alógeno. El objetivo primario fue la SG. Luego de una mediana de seguimiento de 6 años, la SG fue 38.7% para los pacientes asignados a ARA-C SD y 42.5% para aquellos asignados a ARA-C HD (log-rank test  $p=0.06$ ); análisis multivariado  $p=0.009$ . para los pacientes menores de 46 años, la SG fue 43.3% y 51.9%, respectivamente ( $p=0.009$ , análisis multivariado  $p=0.003$ ), y para los pacientes entre los 46-60 años, la SG fue 33.9% y 32.9%, respectivamente ( $p=0.91$ ). Las tasas de RC fueron 72% y 78.7%, respectivamente ( $p<0.001$ ) y fueron 75.6% y 82.4% para los pacientes jóvenes menores de 46 años ( $p=0.01$ ) y 68.3% y 74.8% para los pacientes > 46 años ( $p=0.03$ ). Los pacientes de todas las edades con citogenética desfavorable y/o FLT3-ITD mutado o con LMA secundaria se beneficiaron de ARA-C HD. La conclusión de este estudio fue que ARA-C HD

produce tasas altas de respuesta y sobrevida comparado con ARA-C SD, especialmente en pacientes < 46 años o con características de riesgo (64).

6. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de riesgo intermedio o alto < 60 años, **se sugiere** inducción con dosis altas Citarabina 2g/m<sup>2</sup>/12h por 6 días o 3g/m<sup>2</sup>/12h por 4 días con Idarrubicina 8-12 mg/m<sup>2</sup> por 3 días por 1 ciclo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Consideración, GPC Ontario) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio de Baer MR. tuvo por objetivo describir los resultados preliminares del tratamiento de inducción intensa basado en ARA-C 3g/m<sup>2</sup> (1.5 g/m<sup>2</sup> para > 50 años) EV en 1 h cada 12 h por 12 dosis e Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> en 30 min días 2, 3 y 4 de la citarabina seguido de FEC hasta la recuperación hematológica en pacientes con LMA no tratados previamente o LMA secundaria. Veintisiete pacientes recibieron todas las dosis planificadas de quimioterapia. La tasa de RC con el 1<sup>o</sup> curso de tratamiento fue de 65% en 20 pacientes con LMA previamente no tratados (mediana de edad, 60.5 años; rango, 26 - 78 años). Para los pacientes < 60 años o ≥ 60 años, la tasa de RC fue 90% y 40%, respectivamente. En contraste, sólo 2 de 10 pacientes con LMA secundaria (mediana de edad, 68 años; rango, 35 - 77 años) alcanzó respuesta completa. la mediana de tiempo del inicio de la QT a la recuperación de neutrófilos fue 20 días (rango de 18-23 días), la mediana de tiempo a la última transfusión de plaquetas y hasta el recuento de plaquetas de 100 x 10<sup>9</sup> fue 23 días (rango, 18 - 41 días) y 28 días (rango, 24 - 97 días), respectivamente. La principal toxicidad no hematológica fue la hiperbilirrubinemia transitoria, el cual fue observado en el 64% de los pacientes y se presentaron 3 casos de toxicidad cerebelar reversible. El estudio concluyó que ARA-C dosis altas asociado a Idarrubicina y FEC alcanzan tasas similares de RC comparado con las dosis de estándar de Citarabina y antraciclinas en pacientes con LMA de reciente diagnóstico y la respuesta en pacientes con LMA secundaria son bajas (65).

**ii. Tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con enfermedad residual significativa a los 14-21 días de la inducción con dosis estándar de Citarabina.**

7. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con citorreducción < 50% de blastos en el AMO del día 14-21 de la terapia de inducción, **se sugiere** Citarabina 1.5-3 g/m<sup>2</sup> cada 12h por 6 días como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio randomizado NILG-AML 02/06 comparó la quimioterapia estándar versus la quimioterapia secuencial de altas dosis con el objetivo de incrementar la tasa de RC temprana en la LMA. El estudio reclutó, entre Enero del 2007 y Marzo del 2012, 572 pacientes mayores de 16 años con LMA de novo o secundaria y SMD de alto riesgo. Los pacientes fueron randomizados en dos esquemas de inducción: ICE (n = 286), consistente en Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas del día 1 al 7, Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> diarios día 1 al 3 y Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> diarios del día 1 al 5, o quimioterapia de altas dosis secuencial (sHD) (n = 286), consistente en Citarabina 2 gr/m<sup>2</sup> (1 gr/m<sup>2</sup> si > 65 años) cada 12 horas los días 1 al 2 y 8 al 9, Idarrubicina 18 mg/m<sup>2</sup> diarios los días 3 y 10. Los pacientes que no respondieron al primer curso de inducción (< 50% de blastos en el AMO del día 14-21 de la terapia de inducción) recibieron un segundo curso de sHD pero aumentado, consistente en Citarabina 3 gr/m<sup>2</sup> (2 gr/m<sup>2</sup> en pacientes > 60 años). Los pacientes que lograron RC fueron estratificados según riesgo citogenético (según el NILG, Grupo de Leucemia del Norte de Italia) y recibieron terapia de consolidación de acuerdo al mismo. Los pacientes de riesgo desfavorable fueron sometidos a TPH alogénico. Los pacientes de riesgo estándar fueron randomizados a TPH autólogo o a HD (A20), compuesto de 3 ciclos mensuales de Citarabina 2 gr/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 1 al 5 más Idarrubicina 8 mg/m<sup>2</sup> diarios los días 1 y 2. Con respecto a la respuesta obtenida al primer curso de inducción, la tasa de RC fue significativamente mayor en el brazo de sHD (81.5%, 233/286) que en el brazo de ICE (69.2%, 198/286), con una p = 0.0007. Un segundo curso de reinducción fue administrado a 46 de 72 pacientes que no respondieron a un primer curso de ICE, y a 17 de 32 pacientes que no respondieron a un primer curso de sHD. Se alcanzó RC en 71.7% (33/46) y en 35.3% (6/17) de pacientes luego de un segundo curso de ICE y un segundo curso de sHD, respectivamente. Es así, que luego de 2 cursos de inducción, las tasas de RC fueron de 80.8% para el grupo de ICE y de 83.6% para el grupo de sHD (p = 0.38). Luego de una media de seguimiento de 4.9 años, 204 pacientes se mantenían vivos luego de la RC a un curso de inducción, 84 (29.3%) del grupo de ICE y 120 (41.9%) del grupo de sHD (p = 0.002).

De otro lado, un total de 42 pacientes se mantenían vivos después de la RC a dos cursos de inducción. La incidencia de recaída acumulada a los 5 años fue de 55% para ICE y de 44% para sHD ( $p = 0.046$ ). La SG media a los 5 años fue de 39% y 49% para ICE y sHD, respectivamente ( $p = 0.045$ ), mientras que la SLe media a los 5 años fue de 29% para ICE y de 40% para sHD ( $p = 0.019$ ). La SLR fue, por su parte, de 36% y 48% en ICE y sHD, respectivamente ( $p = 0.028$ ). Los autores concluyeron que sHD es un régimen efectivo para lograr una RC rápida y mejorar la sobrevida en pacientes con LMA (66).

8. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con citorreducción < 50% de blastos en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, **se sugiere** dosis estándar de Citarabina y Daunorrubicina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III del Cooperative Study Group A for hematology, tuvo por objetivo comparar dos diferentes dosis de Daunorrubicina como terapias de inducción en pacientes adultos < 60 años con LMA. Se evaluaron 383 pacientes, 189 recibieron SD de Daunorrubicina (45 mg/m<sup>2</sup>/d por 3 días) y 194 recibieron HD (90 mg/m<sup>2</sup>/d por 3 días) ambos asociados a Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup>/d por 7 días. A los pacientes con enfermedad persistente después de la terapia de inducción, se les administró un segundo ciclo de quimioterapia basado en Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días y Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> por 2 días, los pacientes que no alcanzaron RC (<5% blastos en un AMO con espículas, recuperación hematológica y ausencia de bastones de Auer o compromiso extramedular) luego de este 2° ciclo fueron eliminados del estudio. Las tasas de respuesta completa fueron 72% en el grupo de SD y 82.5% con HD ( $p=0.14$ ). Ciento diez pacientes en total recibieron un segundo ciclo de quimioterapia con Citarabina y Daunorrubicina a una mediana de 17 días del primer ciclo de inducción, y 52 pacientes alcanzaron RC, lo que resultó en 77.3% de RC utilizando 1 o 2 cursos de inducción. Luego de una mediana de 52.6 meses, la SG y la SLe fueron mayores en el grupo de HD vs SD (SG, 46.8% vs 34.6%,  $p=0.03$ ; SLe, 40.8% vs 28.4%,  $p=0.30$ ). La diferencia en la tasa de RC, SG, SLe permanecieron significativas después del ajuste con otras variables (RC, HR 1.8,  $p=0.024$ ; SG, HR 0.73,  $p=0.032$ ; SLe, HR 0.77,  $p=0.48$ ). El beneficio en la sobrevida fue más evidente en pacientes de riesgo intermedio. EL perfil de toxicidad fue similar en los 2 brazos de tratamiento. Aunque, la conclusión de este estudio fue que la HD Daunorrubicina fue más eficaz que las SD en términos de sobrevida; también se puede señalar que un segundo ciclo de dosis estándar de Citarabina y Daunorrubicina pueden llevar a alcanzar mayores tasas de RC sin incremento de la toxicidad (67). El estudio realizado por el grupo de estudio ECOG evaluó pacientes de 6 estudios (E3483, PC486, E3489, E11490, E2491, E3993) con LMA que recibieron terapia de inducción basada en ARA-C 100-200 mg por 7 días en infusión continua y Daunorrubicina 45-60 mg/m<sup>2</sup> o Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> por 3 días y aquellos pacientes con enfermedad residual en la médula (según consideración de cada estudio) después del día 14 recibieron un segundo ciclo de la misma terapia de inducción. Todos los pacientes que alcanzaron RC luego de 1 o 2 ciclos de terapia de inducción recibieron la misma terapia post remisión. En general, 1272 de 1980 pacientes (64%) alcanzaron RC, esto incluyó 74% pacientes que alcanzaron RC después de 1 ciclo y 26% que lograron RC después de 2 ciclos. En el análisis multivariado, los factores pronósticos al diagnóstico asociados con la RC fueron la edad, sexo masculino, el nivel de leucocitosis, la hemoglobina y la citogenética. El tratamiento de consolidación se administró en los pacientes que alcanzaron RC luego de 1 o 2 ciclos de quimioterapia de inducción. No se encontró diferencia significativa en las tasas de SG y SLP a 5 años y 10 años en los pacientes que recibieron 1 o 2 ciclos de terapia de inducción. En el análisis multivariado, no se encontró diferencias entre la administración de 1 o 2 ciclos de terapias de inducción por subgrupos según la edad, el nivel de leucocitos, hemoglobina, plaquetas o citogenética con la SG o la SLP (68).

9. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con citorreducción < 50% de blastos en el AMO del día 14-21 de la terapia de inducción, **se sugiere** dosis estándar de Citarabina y Idarrubicina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III JALSG AML201 comparó dosis altas de Daunorrubicina con dosis estándar de Idarrubicina en la terapia de inducción de pacientes adultos con LMA. El estudio reclutó, entre Diciembre del 2001 y Diciembre del 2005, 1064 pacientes entre 15 y 64 años, con ECOG ≤ 3, los cuales fueron clasificados según el riesgo citogenético en favorable ( $n = 247$ ), intermedio ( $n =$

681), desfavorable (n = 93) y desconocido (n = 36). Los pacientes fueron randomizados a recibir Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> diarios por 3 días (n = 532) o Daunorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> diarios por 5 días (n = 525). Ambos grupos recibieron además Citarabina a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> por día en infusión continua del día 1 al 7. Los pacientes que no alcanzaron respuesta completa luego del primer curso de inducción recibieron un segundo curso similar al primero. Los pacientes que lograron respuesta completa fueron randomizados a recibir 4 cursos de terapia de consolidación convencional o 3 cursos de Citarabina a altas dosis. Los resultados en respuesta a la terapia de inducción mostraron una tasa de respuesta completa de 78.2% (416 de 532 pacientes) para el brazo de Idarrubicina y de 77.5% (407 de 525 pacientes) para el brazo de Daunorrubicina. Asimismo, 341 (64.1%) pacientes en el grupo de Idarrubicina y 321 (61.1%) pacientes en el grupo de Daunorrubicina lograron respuesta completa luego del primer curso de inducción (p = 0.39). La media de tiempo para alcanzar respuesta completa fue de 33.8 días en el brazo de Idarrubicina y de 32.4 días en el brazo de Daunorrubicina (p = 0.038). De otro lado, el análisis de regresión logística reveló que el grupo de riesgo citogenético y el porcentaje de blastos fueron factores pronósticos independientes para la obtención de respuesta completa. El análisis de sobrevida predijo una tasa SG a los 5 años de 48% para el brazo de Idarrubicina y de 48% para el brazo de Daunorrubicina (p = 0.54). La sobrevida libre de recaída a los 5 años estimada para los pacientes en respuesta completa fue de 41% en ambos brazos. Factores pronósticos significativamente adversos para SG fueron: grupo de riesgo citogenético desfavorable, edad mayor a 50 años, conteo de leucocitos mayor a 20,000/μL, conteo de blastos < 50%, y una clasificación FAB de M0, M6 o M7. Con respecto al perfil de eventos adversos, la incidencia de sepsis fue significativamente mayor en el grupo de Idarrubicina con 8.7% (n = 46) a comparación del grupo de Daunorrubicina con 4.9% (n = 26), (p = 0.021); así como también lo fue la muerte temprana (dentro de los 60 días de iniciada la terapia de inducción) que en el brazo de Idarrubicina tuvo una incidencia de 4.7% (n = 25) y en el brazo de Daunorrubicina de 2.1% (n = 11), (p = 0.026). Otros eventos adversos frecuentes pero sin diferencia significativa entre los grupos de Idarrubicina y Daunorrubicina fueron: neutropenia febril (78.2% versus 77.4%), hemorragia (3.6% versus 4.4%) y toxicidad cardíaca aguda (1.9% versus 0.8%) (69).

### iii. Tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con citorreducción significativa a los 14-21 días de la inducción con dosis estándar de Citarabina.

10. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con citorreducción > 50% o blastos entre 5%-25% en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, **se sugiere** dosis estándar de Citarabina y Daunorrubicina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III del Cooperative Study Group A for hematology, tuvo por objetivo comparar dos diferentes dosis de Daunorrubicina como terapias de inducción en pacientes adultos < 60 años con LMA. Se evaluaron 383 pacientes, 189 recibieron dosis estándar de Daunorrubicina (45 mg/m<sup>2</sup>/d por 3 días) y 194 recibieron dosis altas (90 mg/m<sup>2</sup>/d por 3 días) ambos asociados a Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup>/d por 7 días. Los pacientes con enfermedad persistente (no RC) después de la terapia de inducción, se les administró un segundo ciclo de quimioterapia basado en Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días y Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> por 2 días, y aquellos que no alcanzaron RC (<5% blastos en un AMO con espículas, recuperación hematológica y ausencia de bastones de Auer o compromiso extramedular) luego de este 2° ciclo fueron eliminados del estudio. Las tasas de respuesta completa fueron 72% en el grupo de SD y 82.5% con HD (p=0.14). 110 pacientes recibieron un segundo ciclo de quimioterapia con Citarabina y Daunorrubicina a una mediana de 17 días del primer ciclo de inducción, y 52 pacientes alcanzaron RC, lo que resultó en 77.3% de RC utilizando 1 o 2 cursos de inducción. Luego de una mediana de 52.6 meses, la SG y la SLe fueron mayores en el grupo de HD vs SD (SG, 46.8% vs 34.6%, p=0.03; SLe, 40.8% vs 28.4%, p=0.30). La diferencia en la tasa de RC, SG, SLe permanecieron significativas después del ajuste con otras variables (RC, HR 1.8, p=0.024; SG, HR 0.73, p=0.032; SLe, HR 0.77, p=0.48). El beneficio en la sobrevida fue más evidente en pacientes de riesgo intermedio. EL perfil de toxicidad fue similar en los 2 brazos de tratamiento. Aunque, la conclusión de este estudio fue que la HD Daunorrubicina fue más eficaz que las SD, también se puede concluir que un segundo ciclo de dosis estándar de Citarabina y Daunorrubicina pueden llevar a alcanzar mayores tasas de RC sin incremento de la toxicidad (67). Un estudio randomizado multi-institucional tuvo por objetivo determinar si las dosis altas de Daunorrubicina es tan eficaz como la dosis estándar de Idarrubicina como tratamiento de inducción en pacientes con LMA <65 años. De 1064 pacientes, 1057 fueron evaluables, ellos fueron randomizados a recibir Daunorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días o Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup>/d por 3 días en

combinación con Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> infusión continua por 7 días, los pacientes que no alcanzaron RC con el 1° ciclo, se les administró la misma terapia de inducción luego de 3-4 semanas. La RC fue alcanzada en 407 pacientes (77.5%) de 525 pacientes en el grupo de Daunorrubicina y 416 (78.2%) de 532 en el grupo de Idarrubicina (p=0.79); tras el 1° ciclo de terapia el 64.1% y 61.1% y luego del 2° ciclo del mismo esquema, el 14.1% y 16.4% lograron RC en el grupo de Idarrubicina y Daunorrubicina, respectivamente. Las tasas de SG a 5 años fue 48% para el grupo de Daunorrubicina y 48% para el grupo de Idarrubicina (p=0.54) y SLR a 5 años de fue 41% vs 41% (p=0.97), respectivamente. Aunque el objetivo del estudio fue el determinar la eficacia de las altas dosis de Daunorrubicina, se puede observar que la administración de un 2° ciclo de tratamiento de inducción en aquellos que no alcanzan RC en el AMO del día 14-21 puede incrementar las tasas de RC entre 14-16%; sin embargo, el diseño del estudio no nos permite sacar más conclusiones (69).

11. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con citorreducción > 50% o blastos entre 5%-25% en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, **se sugiere** dosis estándar de Citarabina e Idarrubicina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III de Vogler W. et al. comparó los regímenes de Idarrubicina versus Daunorrubicina, ambos en combinación con Citarabina, en el tratamiento de inducción de la LMA. El estudio reclutó, entre Diciembre de 1985 y Enero de 1989, 230 pacientes mayores de 14 años con LMA de novo o secundaria a SMD. Los pacientes fueron randomizados en dos esquemas de inducción: Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> diarios del día 1 al 3 asociada a Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> diarios en infusión continua del día 1 al 7 o Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> diarios del día 1 al 3 asociada a la misma dosis de Citarabina que en el régimen previo. Un AMO fue realizado al día 14 del inicio del tratamiento. Si hubo persistencia de blastos se administró un segundo curso de inducción. Las tasas de RC fueron de 71% (75/105) en el brazo de Idarrubicina y de 58% (65/113) en el brazo de Daunorrubicina (p = 0.03). Los promedios de tiempo para obtener respuesta completa fueron de 42 días y 31 días en los grupos de Idarrubicina y Daunorrubicina, respectivamente (p = 0.007). La duración media de la respuesta fue de 433 días en el brazo de Idarrubicina y de 328 días en el brazo de Daunorrubicina (p = 0.11). Al 1 de Enero de 1992 las tasas de recaída fueron de 53% (40/75) y 74% (48/65) para los grupos de Idarrubicina y Daunorrubicina, respectivamente. No se encontró una diferencia significativa en SG entre ambos brazos, siendo la SG media de 11 meses en el brazo de Idarrubicina y de 9 meses en el brazo de Daunorrubicina (p = 0.0913). En relación a la incidencia de eventos adversos, no se presentaron diferencias significativas en toxicidad no hematológica de todos los grados durante la inducción, con excepción de una mayor elevación de TGO en el brazo de Idarrubicina (p = 0.047). La tasa de infecciones grado 3 ó 4 fue mayor en el grupo de pacientes que recibió Daunorrubicina (73% versus 66%). Así también, la frecuencia de falla cardiaca congestiva fue mayor en el brazo de Daunorrubicina (24% versus 16%). No obstante, la toxicidad hematológica durante la inducción fue más común en los pacientes que recibieron Idarrubicina; en dicho grupo la duración de la leucopenia (leucocitos < 1000) y la plaquetopenia (plaquetas < 50000) post inducción fue de 31.2 días y 35.1 días, respectivamente. Por el contrario, en el brazo de Daunorrubicina la duración de la leucopenia fue de 29 días y la de la plaquetopenia fue de 32.5 días. Los autores concluyeron que la Idarrubicina es más efectiva que la Daunorrubicina en el tratamiento de inducción de la LMA (55).

#### iv. Tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años

12. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con translocación CBF sin mutación KIT o de bajo riesgo y respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción, **se recomienda** consolidación con dosis altas de Citarabina 3 g/m<sup>2</sup>/12h los días 1, 3 y 5 por 3 - 4 ciclos como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC Ontario) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio randomizado CALGB tuvo por objetivo comparar la duración de la RC en pacientes tratados con ARA-C HD o SD o dosis intermedia administrados en infusión continua. Se trataron 188 pacientes adultos con LMA con terapia de inducción basado en ARA-C por 7 días y

Daunorrubicina por 3 días, aquellos con respuesta completa fueron asignados a recibir 4 ciclos de ARA-C a una dosis de estos 3 esquemas: 100 mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días en infusión continua, 400 mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días en infusión continua o 3 g/m<sup>2</sup>/12h los días 1, 3 y 5. Todos los pacientes luego recibieron 4 cursos de mantenimiento mensual. De 693 pacientes que presentaron RC, 596 fueron randomizados a recibir ARA-C de consolidación, luego de una mediana de seguimiento de 52 meses, la SLE en los tres grupos de tratamiento fueron significativamente diferentes (p=0.003). Comparado con la dosis de 100 mg, el grupo de 3 g presentó un HR de 0.67 (IC 95%, 0.53-0.86) y de 0.75 (IC 95%, 0.60-0.94) en el grupo de 400 mg. En pacientes menores de 60 años, la probabilidad de permanecer en RC después de 4 años fue 24 % en el grupo de 100 mg, 29% en el grupo de 400 mg y 44% en el grupo de 3 g (p=0.002). En contraste, para los pacientes mayores de 60 años, la probabilidad de permanecer libre de enfermedad después de 4 años fue 16% o menos en cada uno de los 3 grupos de ARA-C. Los resultados mostrados con ARA-C HD fueron similares a los de TPH alógeno en primera RC (70). Otro estudio posterior de CALGB randomizó 285 pacientes con LMA con cariotipo de bajo riesgo a recibir consolidación con ARA-C HD, ID o SD. Los pacientes fueron categorizados en uno de 3 grupos citogenéticos: 1. Core Binding Factor (CBF); ie, t(8, 21) inv(16), t(16,16) y del(16); 2. normal; 3. otra anormalidad en el cariotipo. Además, se realizó una evaluación de estos pacientes a una mediana de seguimiento de 7 años para determinar la relación de la intensificación del tratamiento según subgrupos citogenéticos. De los 57 pacientes con CBF, 140 presentaron un cariotipo normal y 88 otras anormalidades citogenéticas. Los resultados fueron mejores en los pacientes con CBF, estimando una tasa de RC del 50% luego de 5 años, comparado con 32 y 15% en los pacientes con cariotipo normal y con otra anormalidad en el cariotipo, respectivamente (p<0.001). El impacto de la dosis de ARA-C sobre la RC a largo plazo fue lo más resaltante (p<0.001) en el grupo de CBF (después de 5 años, el 78% de aquellos con dosis de 3g/m<sup>2</sup> permanecieron en RC, 57% con 400 mg/m<sup>2</sup> y 16% con dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>), seguido por aquellos con cariotipo normal (p=0.01, después de 5 años, 40% de aquellos con dosis de 3g/m<sup>2</sup> estuvieron aún en RC, 37% con dosis de 400 mg/m<sup>2</sup> y 20% con dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>). En contraste, ARA-C a cualquier dosis produjo sólo un 21% o menos de RC a largo plazo en aquellos con anormalidades citogenéticas. Este estudio demostró que el impacto curativo de la intensificación del tratamiento con ARA-C varía entre grupos de citogenética y muestra una prolongación sustancial de las RC en los pacientes con CBF y cariotipo normal (71). Por otro lado, el estudio randomizado realizado por el German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group tuvo por objetivo comparar la consolidación con dosis densa de ARA-C HD (dosis de 3g/m<sup>2</sup>/12h) días 1, 2 y 3 con la administración en los días 1, 3 y 5 por 3 ciclos; así como, evaluar el uso profiláctico de pegfilgrastim después de la quimioterapia en pacientes jóvenes con LMA en primera remisión completa, pertenecientes a los protocolos AMLSG 07-04 e Intergroup. Ciento sesenta y siete fueron tratados con ARA-C HD días 1, 3 y 5 y 392 con días 1,2 y 3 y profilaxis con FEC. La mayor parte de los pacientes presentaron riesgo bajo acorde a los criterios de ELN. El tiempo del inicio de la QT hasta la recuperación hematológica fue 4 días más corto en pacientes dosis densa (p<0.0001) y 2 días más corto con pegfilgrastim (p<0.0001). Las tasas de infección fueron menores con ARA-C dosis densa (p<0.0001) y pegfilgrastim (p=0.002). Los días de hospitalización y la transfusión de plaquetas fueron menores en el grupo de dosis densa. No se encontraron diferencias en las tasas de sobrevida en ambos grupos. En conclusión, la terapia de consolidación con ARA-C HD dosis densa días 1, 2 y 3 presenta una tasa de recuperación hematológica más rápida, menor tasa de infecciones y transfusión de plaquetas, así como menor estancia hospitalaria sin afectación en la sobrevida (72).

13. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con translocación CBF sin mutación KIT y riesgo intermedio con respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción, **se sugiere** consolidación con dosis intermedia Citarabina 1-1.5 g/m<sup>2</sup>/12h los días 1-6 por 2- 4 ciclos como una opción de manejo. **(Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo randomizado AML96 de Schaich M. et al. comparó la dosis de 36 g/m<sup>2</sup> de Citarabina versus la dosis de 12 gr/m<sup>2</sup> en el tratamiento de consolidación de la LMA. El estudio reclutó, entre Febrero de 1996 y Noviembre del 2003, 933 pacientes entre 15 y 60 años con LMA de novo o secundaria. Los pacientes con t(8;21), LMA CBF (Core-Binding Factor), fueron incluidos en el grupo de riesgo favorable independientemente de otras aberraciones acompañantes. Todos los pacientes recibieron inducción compuesta de 1 curso de MAV (Mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> los días 4 al 8, Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua los días 1 al 8, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> los días 4 al 8) seguido de un curso de MAMAC (Citarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 1 al 5, Amsacrina 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1 al 5, iniciando 3 semanas después del primer curso). Los pacientes que alcanzaron respuesta completa recibieron un régimen de consolidación de acuerdo al riesgo citogenético. Los pacientes en RC,

tanto los de riesgo favorable como los de riesgo intermedio/desfavorable que no fueron tributarios de TPH alogénico por carecer de donante, fueron randomizados en dos esquemas de consolidación (I-MAC o H-MAC) como parte de una primera terapia post remisión. I-MAC consistió en Citarabina 1 gr/m<sup>2</sup> cada 12 horas del día 1 al 6 (dosis total de 12 gr/m<sup>2</sup>) y Mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> del día 4 al 6. H-MAC consistió en Citarabina 3 gr/m<sup>2</sup> cada 12 horas del día 1 al 6 (dosis total de 36 gr/m<sup>2</sup>) y Mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> los días 4 al 6. Adicionalmente, los pacientes de riesgo favorable recibieron un curso de MAMAC como parte de una segunda terapia post remisión. De los 933 pacientes incluidos en el estudio, 619 (66%) alcanzaron RC luego de la inducción. Un total de 215 pacientes recibieron consolidación con I-MAC y 113 consolidación con H-MAC. No se encontró una diferencia significativa entre las tasas de RC de I-MAC y H-MAC (67% versus 66%,  $p = 0.66$ ). La SG a los 5 años fue de 30% en el brazo de I-MAC y de 33% en el brazo de H-MAC ( $p = 0.77$ ). Por su parte, la SLE fue de 37% y 38% para I-MAC y H-MAC, respectivamente ( $p = 0.86$ ). Con respecto a la incidencia de eventos adversos, durante o después de la primera terapia post remisión, no se encontraron diferencias significativas entre las tasas de toxicidad grado 3 ó 4 de ambos grupos de tratamiento. Las toxicidades no hematológicas grado 3 más frecuentes fueron: alopecia (I-MAC 73.2% versus H-MAC 78%), infecciones (I-MAC 21.6% versus H-MAC 21.1%) y fiebre (I-MAC 14.1% versus H-MAC 14.7%). De otro lado, las toxicidades no hematológicas grado 4 más comunes fueron: infecciones (I-MAC 6.6% versus H-MAC 8.3%), alopecia (I-MAC 5.2% versus H-MAC 2.8%) y eventos cardíacos (I-MAC 2.8% versus H-MAC 5.5%). Los autores concluyeron que en pacientes adultos jóvenes con LMA que recibieron inducción con dosis intermedias de Citarabina, la consolidación, con dosis de Citarabina mayores a 12 gr/m<sup>2</sup> no mejora significativamente las tasas de sobrevida (73).

14. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de riesgo intermedio y alto con respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción, **se recomienda** consolidación con TPH alogénico de hermano compatible o otro donante compatible como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC ABHH-Brasil) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III EORTC/GIMEMA AML-10 comparó el TPH alogénico con el TPH autólogo como terapia de consolidación en pacientes jóvenes con LMA. El estudio reclutó, entre Noviembre de 1993 y Diciembre de 1999, 1198 pacientes entre 15 y 45 años con LMA no tratada. Los pacientes fueron clasificados en las siguientes categorías, según el riesgo citogenético: favorable ( $n = 123$ ), intermedio ( $n = 165$ ), desfavorable ( $n = 78$ ), muy desfavorable ( $n = 80$ ). El tratamiento de inducción consistió en Citarabina 25 mg/m<sup>2</sup> en bolo seguido de Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> diarios en infusión continua por 10 días, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> diarios del día 1 al 5, y una de las siguientes antraciclinas: Daunorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 3 y 5, Mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> diarios los días 1, 3 y 5 o Idarrubicina 10 mg/m<sup>2</sup> diarios los días 1, 3 y 5. De presentarse respuesta parcial luego de 1 curso de inducción se procedía a un segundo curso. Los pacientes que alcanzaron respuesta completa recibieron 1 curso de consolidación consistente en Citarabina 500 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas del día 1 al 6 y la misma antraciclina recibida durante la inducción los días 4 al 6. Posteriormente, los pacientes que tenían un hermano donante compatible eran sometidos a TPH alogénico, mientras que los que no tenían donante compatible fueron asignados a recibir TPH autólogo. De los 734 pacientes con respuesta completa luego de 1 ó 2 cursos de inducción, 293 tenían un hermano donante HLA compatible y 441 no tenían donante. El TPH alogénico en primera remisión completa se realizó en 202 (68.9%) de los 293 pacientes con un hermano donante compatible. Por su parte, el TPH autólogo se realizó en 246 (55.8%) de los 441 pacientes sin donante compatible. Las tasas de sobrevida global (SG) a los 4 años, según el riesgo citogenético, para el brazo de TPH alogénico y el brazo de TPH autólogo fueron: para riesgo favorable, 68.1% versus 73.9% (HR 1.41, IC 95% 0.70 - 2.82); para riesgo intermedio, 53.4% versus 54.3% (HR 1.14, IC 95% 0.70 - 1.86); y para riesgo desfavorable/muy desfavorable, 50.2% versus 29.4% (HR 0.62, IC 95% 0.40 - 0.96). De otro lado, las tasas de sobrevida global (SG) a los 4 años, según la edad, para el grupo con TPH alogénico y el grupo con TPH autólogo fueron: de 15 a 25 años, 64% versus 50.8% (HR 0.65, IC 95% 0.41 - 1.04); de 26 a 35 años, 61.9% versus 49.6% (HR 0.69, IC 95% 0.46 - 1.02); y de 36 a 45 años, 53.4% versus 51.6% (HR 0.97, IC 95% 0.70 - 1.33). La sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los 4 años fue de 52.2% en el grupo de TPH alogénico y de 42.2% en el grupo de TPH autólogo (HR = 0.80, IC 95% 0.64 - 0.995,  $p = 0.044$ ). En el grupo de riesgo favorable/intermedio las tasas de SLE en los pacientes con TPH alogénico y TPH autólogo son similares. No obstante, en el grupo de riesgo desfavorable/muy desfavorable las tasas de SLE en los pacientes con TPH alogénico y TPH autólogo fueron 43.4% y 18.4%, respectivamente (HR 0.58, IC 95% 0.39 - 0.87). La incidencia de muertes en RC fue de 18.5% y 5.5% en los grupos con TPH alogénico y TPH autólogo, respectivamente. Los autores concluyeron que la estrategia de realizar un TPH alogénico temprano proporciona mejores resultados que un TPH autólogo, especialmente en pacientes

jóvenes y en pacientes con riesgo citogenético desfavorable o muy desfavorable (34).

15. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de riesgo intermedio y alto con respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción y sin donante compatible, **se sugiere** Consolidación dosis altas de Citarabina 1.5 - 3 g/m<sup>2</sup> cada 12h los días 1, 3 y 5 por 3-4 ciclos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III CALGB tuvo por objetivo comparar dosis bajas con dosis altas de ARA-C durante la terapia de consolidación en pacientes con LMA. Se trataron 1088 adultos con diagnóstico reciente de LMA tratados con ARA-C y Daunorrubicina como terapia de inducción y en forma randomizada fueron asignados a recibir 4 ciclos de ARA-C a una de tres dosis: 100 mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días en infusión continua, 400 mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días en infusión continua o 3 g/m<sup>2</sup>/ 12 h dos veces los días 1, 3 y 5. Todos los pacientes posteriormente recibieron tratamiento de mantenimiento mensual por 4 ciclos. De los 693 pacientes que presentaron RC, 596 fueron asignados a recibir ARA-C como consolidación. Después de una mediana de 52 meses, la SLE en los 3 grupos de tratamiento fue significativamente diferente (p=0.003). Con relación al grupo con dosis de 100 mg, el grupo de 3 g/m<sup>2</sup> presentó un HR 0.67, IC 95% 0.53-0.86 y en el grupo de 400 mg el HR fue de 0.75 (IC 95% 0.60-0.94). La probabilidad de permanecer en remisión completa después de 4 años para los pacientes < 60 años fue 24% en el grupo de 100 mg, 29% en el grupo de 400 mg y 44 % en el grupo de 3 g/m<sup>2</sup> (p=0.002). En contraste, para los pacientes mayores de 60 años, la probabilidad de permanecer libre de enfermedad después de 4 años fue 16% o menos en cada uno de los 3 grupos de ARA-C. Estos datos sustentan el concepto de efecto dosis-respuesta del ARA-C en pacientes con LMA < 60 años. Con respecto a la SG, la probabilidad de permanecer vivo fue de 31% en grupo de 100 mg (IC 95%, 24-37%), 35% con la dosis de 400 mg (IC 95%, 27-42%) y 46% en el grupo de 3g (IC 95%, 38-53%) (P=0.04) (100 mg vs 3 g, HR 0.74, IC 95% 0.57-0.96). Los resultados del esquema de altas dosis en este grupo etéreo son similares a los reportados en pacientes sometidos a TPH alogénico a la primera remisión (70). Un metaanálisis tuvo por objetivo evaluar el impacto de las dosis altas de ARA-C durante la inducción y consolidación en pacientes con LMA. Veintidós estudios con un total de 5945 pacientes con LMA < 60 años de fueron incluidos en este metaanálisis. El uso de ARA-C HD (2-3 g/m<sup>2</sup>) durante la terapia de inducción mejoró la SLR (HR=0.57, IC 95% 0.35-0.93, p=0.02), pero no en tasas de RC (1.01, IC 95% 0.93-1.09, p=0.88) y SG (HR 0.83, IC 95% 0.66-1.03, p=0.1). Durante la terapia de consolidación ARA-C HD mejoró SLR en forma significativa (HR 0.67, IC 95% 0.49-0.9, p=0.008) especialmente en aquellos con riesgo favorable (HR 0.38, IC 95% 0.21-0.69, p=0.001) comparado con las dosis estándar, aunque no se observó una ventaja en la sobrevida (HR 0.84, IC 95% 0.55-1.27, p=0.41). ARA-C HD fue menos efectivo que el TPH autólogo/alógeno (HR 1.66, IC 95% 1.3-2.14, p<0.0001) con similares tasas de SG. El tratamiento con ARA-C HD puede llevar a menores tasas de recurrencia en inducción y consolidación que las dosis estándar, especialmente para aquellos con riesgo favorable (74). Otro metaanálisis tuvo por objetivo comparar el beneficio y la seguridad de dosis altas, intermedia y bajas de ARA-C [>HD 2g/m<sup>2</sup>, ≥ 3 g/m<sup>2</sup> dos veces diario), ID (≥1 g/m<sup>2</sup>, ≤ 2 g/m<sup>2</sup> dos veces al día) y LD (<1 g/m<sup>2</sup> dos veces al día) en consolidación, basado en 10 estudios fase III/IV desde 1994 a 2016, los cuales incluyeron 4008 pacientes adultos con LMA. Acorde a estos resultados, ARA-C HD en dosis de 3 g/m<sup>2</sup> dos veces al día mejoró en forma significativa la SLE comparado con las ID (HR 0.87, IC 95% 0.79-0.97) y LD (HR 0.86, IC 95% 0.78-0.95). El análisis de subgrupo, mostró una ventaja en la SLE con las HD en los pacientes con riesgo citogenético favorable, pero no en los otros tipos de riesgo citogenético. Comparado con las bajas dosis de ARA-C, las HD (HR 6.04, IC 95% 1.67-21.49) y ID (HR 3.8, IC 95% 1.05-12.85) estuvieron asociadas con mayor toxicidad no hematológica grado 3-4, no se encontraron diferencias significativa entre las dosis intermedia y las altas dosis. Estos hallazgos sugieren las dosis de ARA-C 3 g/m<sup>2</sup> dosis veces al día provee máximo beneficio anti-recurrencia (75). La evidencia muestra que los pacientes con LMA de riesgo no favorable no se benefician en términos de sobrevida comparado a los de riesgo favorable o riesgo bajo; sin embargo, la consolidación es una buena alternativa en aquellos pacientes de riesgo no favorable y que no cuenten con donante compatible.

## B. Primera línea de tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años

### i. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA ≥ 60 años aptos para terapia

16. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años de riesgo bajo e intermedio con expresión CD33 positiva aptos a terapia intensa, **se recomienda** inducción basada en dosis estándar de Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup> infusión continua por 7 días, Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> por 3 días y Gemtuzumab Ozogamicin 3 mg/m<sup>2</sup> días 1, 4 y 7 como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III, ALFA - 0701 tuvo por objetivo evaluar la adición GO dosis fraccionada a la terapia estándar de primera línea en pacientes con LMA de reciente diagnóstico. El estudio fue realizado en 26 centros de Francia, en pacientes de 50-70 años que fueron asignados a recibir el tratamiento estándar con o sin 5 dosis de GO 3 g/m<sup>2</sup> en los días 1, 4 y 7 durante la inducción y en el día 1 de 2 ciclos de QT de consolidación (Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> día 1 en el 1º ciclo o por dos días en el 2º ciclo, ARA-C 1g/m<sup>2</sup> días 1-4). El objetivo primario fue la SLe. Se evaluaron 280 pacientes, 140 fueron asignados al grupo control y 140 en el grupo de GO. La tasa de RC con o sin recuperación hematológica fue 75% en el grupo control y 81% en el grupo de GO (OR 1.46, IC 96% 0.20-2.59, p=0.25). A 2 años, la SLe fue estimada en 17.1% (10.8-27.1) versus 40.8% (32.8-50.8) en el grupo de GO (HR 0.58, 0.43-0.78, p=0.0003), SG 41.9% (33.1-53.1) vs 53.2% (44.6-63.5), respectivamente (HR 0.69, IC 95% 0.49-0.98, p=0.03) y SLR 22.7% (14.5-35.7) vs 50.3% (41.0-61.6), respectivamente (HR 0.52, IC 95% 0.36-0.75, p=0.0003). Respecto a la toxicidad hematológica, se presentó trombocitopenia persistente en el grupo de GO que en el grupo de control (22 [16%] vs 4 [3%], p<0.0001), sin riesgo de muerte por toxicidad. En conclusión, el uso de GO bajas dosis fraccionado mejora la eficacia del tratamiento en pacientes con LMA (76). Un metaanálisis de estudios controlados randomizados publicados en diferentes idiomas hasta el 1 de mayo del 2013, evaluó el uso de Gemtuzumab en adultos asociado a quimioterapia administrados en la inducción y consolidación en pacientes con LMA (se excluyeron pacientes con LPA) comparado con solo quimioterapia. El objetivo primario fue la SG. Se incluyeron en total 5 estudios controlados que reunió 3325 pacientes; La adición de GO no incrementó la proporción de pacientes que alcanzaron RC con o sin recuperación hematológica (OR 0.91, IC 95% 0.77-1.07, p=0.3). Sin embargo, la adición de GO redujo en forma significativa el riesgo de recaída (OR 0.81, IC 95% 0.73-0.90, P=0.0001) y mejoró la SG a 5 años (OR 0.90, IC 95% 0.82-0.98, p=0.01). A los 6 años de seguimiento, el beneficio absoluto en la sobrevida se evidenció más en los pacientes de citogenética favorable (20.7%; OP 0.47, 0.31-0.73, p=0.0006), pero también fue observado en pacientes de riesgo intermedio (5.7%; OR 0.84, 0.75-0.95, p=0.005). En los pacientes con citogenética adversa no se mostró beneficio (2.2%; OR 0.99, 0.83-1.18, p=0.9). Las dosis de 3 g/m<sup>2</sup> fueron asociados con pocas muertes tempranas que las dosis de 6 mg/m<sup>2</sup>, con igual eficacia (77). Otro estudio randomizado evaluó pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico de alto riesgo (mediana de edad, 67 años; rango 51-84 años), los cuales fueron aleatorizados a recibir terapia de inducción con Daunorrubicina o Daunorrubicina/Clofarabina con o sin GO 3 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 del ciclo. Las tasas de respuestas globales fue 69% (RC 60%, RCi 9%) sin diferencias entre el grupo que recibió GO (70%) y no GO (68%). No se evidenció diferencias en las tasas de mortalidad a 30 y 60 días, ni incremento de la toxicidad con GO. Con una mediana de tiempo de 30 meses (rango, 5.5-54.6 meses), la incidencia de recaída acumulada a 3 años fue significativamente menor con GO (68% vs 76%, HR 0.78, IC 95% 0.66-0.93, p=0.007); así como, la SG a 3 años (25% vs 20%, HR 0.87, IC 95% 0.76-1.00, p=0.05). El beneficio fue observado a través de todos los subgrupos. No se observó interacción con otras intervenciones o tratamientos. En conclusión, la adición de GO (3 mg/m<sup>2</sup>) a la terapia de inducción reduce el riesgo de recaída y mejora la sobrevida con un leve incremento de toxicidad (78). Una revisión sistemática tuvo por objetivo identificar y resumir toda la evidencia respecto a los beneficios de añadir GO a quimioterapia convencional durante el tratamiento de inducción en pacientes con LMA. Este metaanálisis realizó la búsqueda en dos bases de datos (Pubmed y Cochrane) desde su origen hasta noviembre del 2012 y se analizaron los archivos de 4 años de los congresos más importantes en oncohematología. Los objetivos incluyeron la tasa de RC, SLR, SLe y la SG; así también la tasa de mortalidad temprana y el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS). Se incluyeron en total 7 estudios (3942 pacientes). La adición de GO a la quimioterapia de inducción mostró mejorar la SLR (HR 0.84, IC 95% 0.71-0.99) y SLe (HR 0.59, IC 95% 0.48-1.74), sin beneficio en la SG (HR 0.95, IC 95% 0.83-1.08). Por otro lado, la adición de GO resultó en tasas altas de mortalidad temprana (RR=1.60, IC 95% 1.07-2.39). Se observó en general, una mejora en la SG en los estudios que utilizaron una dosis acumulativa de GO < 6 mg/m<sup>2</sup> (HR 0.89, IC 95% 0.81-0.99). La adición de GO a QT convencional de inducción puede mejorar la SLR y SLe, pero no tiene un impacto en la SG e incrementa en forma significativa la mortalidad temprana en LMA (79).

17. En pacientes con Leucemia Mieloide

Aguda  $\geq 60$  años de riesgo bajo, intermedio y alto aptos a terapia intensa, **se sugiere** inducción basada en dosis estándar de Citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup> infusión continua por 7 días con Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> o Daunorrubicina 60-90 mg/m<sup>2</sup> o Mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> por 3 días como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III HOVON 43 AML comparó la dosis convencional de Daunorrubicina de 45 mg/m<sup>2</sup> con la dosis escalada de 90 mg/m<sup>2</sup> en el tratamiento de inducción de pacientes mayores con LMA. El estudio reclutó, entre Octubre del 2000 y Junio del 2006, 813 pacientes, de 60 a 83 años, con estado funcional o performance status de 0 a 2 (según OMS). Los pacientes fueron clasificados según su riesgo citogenético en favorable (n = 19), intermedio (n = 250), desfavorable (n = 44), muy desfavorable (n = 54); y se les randomizó en dos brazos de tratamiento: Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> por 3 días (n = 411) o Daunorrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> por 3 días (n = 402), ambos esquemas asociados a Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua por 7 días. Los resultados evidenciaron una tasa de respuesta completa de 64% en el brazo que recibió la dosis escalada de Daunorrubicina y de 54% en el brazo que recibió la dosis convencional (p = 0.002). Se observó, además, que los pacientes entre 60 y 65 años fueron los que más se beneficiaron de la dosis escalada de Daunorrubicina con respecto a la tasa de respuesta completa (51% en el grupo de dosis convencional versus 73% en el grupo de dosis escalada), a la tasa de sobrevida libre de evento a 2 años (14% versus 29%) y a la tasa de sobrevida global a 2 años (23% versus 38%). Con respecto a la toxicidad de ambos regímenes, no se presentaron diferencias significativas en la tasa de eventos adversos grado 2 a 4 entre ambos grupos (74% en el grupo de dosis convencional y 80% en el grupo de dosis escalada). Sin embargo, en el grupo de dosis escalada se encontró una mayor tasa de infecciones de grado 2 a 4, así como una tasa de transfusión plaquetaria ligeramente mayor. No hubieron diferencias significativas entre ambos grupos en la mortalidad a los 30 días (12% en el grupo de dosis convencional y 11% en el grupo de dosis escalada). Los autores concluyeron que en pacientes con LMA mayores de 60 años, la dosis escalada de Daunorrubicina (90 mg/m<sup>2</sup>) origina una respuesta más rápida y una mayor tasa de respuesta que la dosis convencional, sin añadir mayor toxicidad (80).

ii. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA  $\geq 60$  años no aptos para terapia intensa

18. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años (LMA-CRM) no aptos a terapia intensa, **se sugiere** inducción con Venetoclax y Azacitidina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio multicéntrico fase Ib de DiNardo C. et al. evaluó la eficacia y seguridad de Venetoclax asociado a Azacitidina o Decitabina en el tratamiento de inducción de pacientes adulto mayores con LMA. El estudio reclutó 145 pacientes,  $\geq 65$  años, con ECOG 0 a 2, no tributarios de quimioterapia intensa. Los pacientes fueron asignados a recibir uno de tres esquemas de tratamiento: Venetoclax 400 mg diarios (n = 60, 29 con Azacitidina y 31 con Decitabina), Venetoclax 800 mg diarios (n = 74, 37 con Azacitidina y 37 con Decitabina) y Venetoclax 1200 mg diarios (n = 11, 6 con Azacitidina y 5 con Decitabina). Asimismo, fueron clasificados según el riesgo citogenético: el 51% tenía riesgo intermedio y el 49% riesgo alto. El estado morfológico libre de leucemia (EMLL) se definió como  $< 5\%$  de blastos en médula ósea. Luego de una media de seguimiento de 15.1 meses se obtuvieron los siguientes resultados en eficacia. Las tasas de respuesta completa con recuperación hematológica (RC) y con recuperación hematológica incompleta (RCi) fueron 37% y 30%, respectivamente. La tasa de respuesta objetiva (RC + RCi + RP) fue de 68% y la tasa de respuesta leucémica (RC + RCi + RP + EMLL) fue de 83%. La media de tiempo para llegar a RC fue de 2.1 meses. Según el tipo de tratamiento recibido, la tasa de RC + RCi en el brazo de Venetoclax 400 mg fue de 73%, mientras que en el brazo de Venetoclax 800 mg fue de 65%. Asimismo, las tasas de respuesta objetiva para el grupo de Venetoclax 400 mg y Venetoclax 800 mg fueron de 73% y 68%, respectivamente. Las tasas de respuesta entre los grupos de Venetoclax 400 mg + Azacitidina y Venetoclax 400 mg + Decitabina fueron similares (76% versus 71%, respectivamente). De otro lado, según el riesgo citogenético, la tasa de RC + RCi fue de 74% en los pacientes con riesgo intermedio y de 60% en los pacientes con riesgo alto. Con respecto a los resultados de sobrevida, la SG media para todos los pacientes fue de 17.5 meses. La SG media para el brazo de

Venetoclax 400 mg + hipometilante aún no ha sido alcanzada, mientras que para el brazo de Venetoclax 800 mg + hipometilante fue de 17.5 meses. Por otra parte, la SG media con la combinación Venetoclax 400 mg + Azacitidina aún no se ha alcanzado, no obstante con la combinación de Venetoclax 400 mg + Decitabina fue de 14.2 meses. La SG media con Venetoclax 800 mg + Azacitidina y con Venetoclax 800 mg + Decitabina fue de 15.2 meses y 17.5 meses, respectivamente. La frecuencia de eventos adversos entre los grupos que recibieron Azacitidina y Decitabina fue similar, sin embargo la incidencia de hipocalcemia, leucopenia y tos fue menor en el grupo de Venetoclax 400 mg + Azacitidina. Los autores concluyeron que la combinación de Venetoclax con Azacitidina o Decitabina es efectiva y bien tolerada en pacientes adultos mayores con LMA (81).

19. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq$  60 años (LMA-CRM) no aptos a terapia intensa, **se sugiere** inducción con Venetoclax y dosis bajas de Citarabina subcutáneo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase Ib/II evaluó la eficacia y seguridad de Venetoclax asociado a bajas dosis de Citarabina en pacientes adultos mayores con LMA previamente no tratados. El tratamiento con hipometilantes para síndrome mielodisplásico fue permitido. Ochenta y dos pacientes fueron tratados con la dosis recomendada del estudio fase II: Venetoclax 600 mg/día VO en ciclos de 28 días con dosis bajas Citarabina (20 mg/m<sup>2</sup>/d) administrado en forma SC en días 1-10. Los objetivos primarios fueron la evaluación de la tolerabilidad, seguridad, tasas de respuesta y duración de la respuesta y la supervivencia global. La mediana de edad fue 74 años (rango 63-90 años), 49% tuvieron LMA secundaria, 29% tratamiento previo con hipometilante y 32% con características de alto riesgo citogenético. Cincuenta y cuatro por ciento de los pacientes alcanzaron RC/RC con recuperación hematológica incompleta (mediana de tiempo a la primera respuesta, 1.4 meses). La mediana de SG fue 10.1 meses (IC 95% 5.7-14.2) y la mediana de duración de la respuesta fue 8.1 meses (IC 95%, 5.3-14.9). Entre los pacientes sin exposición previa a hipometilante, la RC/RC con recuperación hematológica incompleta fue alcanzada en 62%, la mediana de SG fue 13.5 meses (IC 95%, 7-18.4). Eventos adversos grado 3 o mayores fueron neutropenia febril (42%), trombocitopenia (38%) y disminución de glóbulos blancos (34%). La mortalidad temprana (30 días) fue 6%. En conclusión, Venetoclax mas bajas dosis de ARA-C tiene un perfil de seguridad, produciendo remisiones altas y baja tasa de mortalidad temprana combinado con remisiones durables y rápidas (82).

20. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq$  60 años (LMA-CRM) no aptos a terapia intensa, **se recomienda** inducción con Azacitidina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III de Fenaux P. et al. comparó los efectos de la inducción con Azacitidina versus regímenes convencionales en la supervivencia global de pacientes adultos mayores con LMA. El estudio enroló 113 pacientes, entre 50 y 83 años, con ECOG de 0 a 2, y con  $\geq$  20% de blastos en médula ósea o presencia de blastos en sangre periférica. Los pacientes fueron randomizados a recibir Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> SC por 7 días cada 28 días (n = 55) o uno de tres regímenes convencionales: dosis baja de Citarabina consistente en 20 mg/m<sup>2</sup> SC por 14 días cada 28 días (n = 20), quimioterapia intensa consistente en Citarabina 100 a 200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua por 7 días (n = 11) asociada a una antraciclina por 3 días (Daunorrubicina 45 a 60 mg/m<sup>2</sup>, Idarrubicina 9 a 12 mg/m<sup>2</sup>, o Mitoxantrona 8 a 12 mg/m<sup>2</sup>), o mejor tratamiento médico de soporte (n = 27). Los resultados en supervivencia mostraron que, luego de una media de seguimiento de 20.1 meses, la supervivencia global media fue significativamente mayor en el grupo de Azacitidina (24.5 meses) en comparación con el grupo de terapia convencional (16 meses), con un HR de 0.47 (IC 95%, 0.28 - 0.79; p = 0.005). Asimismo, la supervivencia global a los 2 años fue de 50% en el brazo de Azacitidina y de 16% en el brazo de regímenes convencionales. Los hallazgos en respuesta revelaron una tasa de respuesta morfológica completa de 18% (10 de 55 pacientes) en el grupo de Azacitidina y de 16% (9 de 58 pacientes) en el grupo de regímenes convencionales (p = 0.80). Se reportó respuesta morfológica completa en 3 (15%) de 20 pacientes tratados con dosis bajas de Citarabina y en 6 (55%) de 11 pacientes tratados con quimioterapia intensa. Con respecto a la toxicidad de los regímenes, se encontró una leve diferencia a favor de la Azacitidina en comparación a las dosis bajas de Citarabina y a la quimioterapia intensa en la incidencia de los eventos adversos hematológicos

grado 3 ó 4 más frecuentes: trombocitopenia, neutropenia y anemia. Los pacientes que recibieron Azacitidina presentaron una menor tasa de fiebre con requerimiento de antibióticos endovenosos a comparación del grupo que recibió terapia convencional (RR de 0.51, IC 95% 0.29 - 0.78,  $p = 0.003$ ). Asimismo, los pacientes del brazo de Azacitidina tuvieron un menor número de ingresos hospitalarios a comparación del brazo de terapia convencional (3.4 versus 4.3 admisiones por paciente/año, respectivamente; RR = 0.79, IC 95% 0.62 - 1.00,  $p = 0.05$ ). El número de días de hospitalización también fue menor para el grupo de Azacitidina (26.0 versus 50.9 días por paciente/año; RR = 0.48, IC 95% 0.44 - 0.52,  $p < 0.0001$ ). Los autores concluyeron que en los pacientes adulto mayores con bajo conteo de blastos en médula ósea (20% a 30%), la Azacitidina prolonga significativamente la sobrevida global y mejora en forma significativa la morbilidad a comparación de la terapia convencional (83).

21. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años no aptos a terapia intensa, **se sugiere** inducción con dosis bajas de Citarabina subcutáneo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Colombia) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo randomizado UK NCRI AML 14 comparó dosis bajas de Citarabina con Hidroxiurea en el tratamiento de pacientes con LMA no candidatos para quimioterapia intensa. El estudio enroló, entre Diciembre de 1998 y Noviembre del 2003, 217 pacientes, entre 51 y 90 años, con LMA de novo ( $n = 129$ ), LMA secundaria ( $n = 58$ ) y SMD de alto riesgo ( $n = 30$ ). El SMD de alto riesgo se definió como  $> 10\%$  de blastos en MO. Los pacientes fueron randomizados a recibir dosis bajas de Citarabina ( $n = 103$ ) consistentes en 20 mg SC dos veces al día por 10 días o Hidroxiurea ( $n = 99$ ) en dosis suficientes para mantener el conteo de leucocitos por debajo de 10,000. De los 103 pacientes que recibieron dosis bajas de Citarabina, 2 tenían riesgo citogenético favorable, 54 intermedio, 17 desfavorable y 30 desconocido. Mientras que de los 99 pacientes que recibieron Hidroxiurea, 1 tenía riesgo citogenético favorable, 52 intermedio, 24 desfavorable y 22 desconocido. En lo concerniente a la respuesta obtenida, la tasa de respuesta completa con dosis bajas de Citarabina fue de 18% mientras que con Hidroxiurea fue de 1% (OR de 0.15, IC 95% 0.06 - 0.37,  $p < 0.00006$ ). En el brazo de dosis bajas de Citarabina, dentro del grupo que obtuvo respuesta completa, la media de tiempo para alcanzarla fue de 114 días y la sobrevida libre de enfermedad promedio fue de 8 meses. Alcanzaron respuesta completa 6% de los pacientes al final del primer curso, 33% al final del segundo curso, 44% al final del tercer curso y 17% al final del cuarto curso. El análisis por subgrupos mostró que no existe una clara evidencia que el efecto benéfico de la dosis baja de Citarabina, en comparación con la Hidroxiurea, se restrinja a algún tipo particular de paciente. Sin embargo, no se observaron respuestas completas en los pacientes con riesgo citogenético desfavorable. No se encontraron diferencias significativas entre el brazo de dosis baja de Citarabina y el brazo de Hidroxiurea en lo que respecta a incidencia de eventos adversos, siendo los más frecuentes, los procesos infecciosos. Los autores concluyeron que la dosis baja de Citarabina es superior al mejor tratamiento médico de soporte y a la Hidroxiurea en el manejo de pacientes con LMA no candidatos a terapia intensa (84).

22. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años no aptos a terapia intensa, **se sugiere** tratamiento de soporte con Hidroxiurea y soporte transfusional como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III FIGHT-AML-301 de Harousseau J. et al. comparó el Tipifarnib versus el mejor cuidado de soporte, que incluía Hidroxiurea, en el manejo de pacientes adulto mayores con LMA no tratada. El estudio reclutó, entre Octubre del 2004 y Mayo del 2007, 457 pacientes  $\geq 70$  años, con ECOG  $\leq 2$ , con LMA de reciente diagnóstico, no tributarios de recibir quimioterapia. Los pacientes fueron randomizados en dos brazos: Tipifarnib 600 mg cada 12 horas por 21 días o mejor cuidado de soporte (BSC, del inglés *best supportive care*) que incluía Hidroxiurea, transfusiones, antibióticos, y otros tratamientos para el manejo sintomático y de las complicaciones de la LMA. Un total de 125 (55%) pacientes del brazo de BSC recibieron Hidroxiurea. De dicho grupo de pacientes, 41 tenían más de 50,000 leucocitos al inicio del tratamiento. Se administró Hidroxiurea en 35 de los 41 pacientes. Se obtuvo RC en 18 (8%) pacientes del grupo de Tipifarnib. La duración media de dicha respuesta fue de 240 días y la SG media de ese grupo de pacientes fue de 666 días. El grupo de BSC no presentó respuestas completas. Luego de una media de seguimiento de 574 días para el grupo de Tipifarnib y de 539 días para el grupo de BSC, la SG media fue de 107 días y 109 días en los brazos de Tipifarnib y BSC, respectivamente (HR 1.02, IC 95% 0.84 - 1.24,  $p = 0.843$ ). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de SG al año (14.9% para Tipifarnib versus 17.7% para BSC). La

SLP media fue similar para ambos brazos: 64 días para Tipifarnib y 68 días para BSC. Se reportaron eventos adversos en 172 (75%) pacientes del brazo de BSC y en 202 (90%) del brazo de Tipifarnib. Con respecto a la toxicidad hematológica, el porcentaje de trombocitopenia grado 3 ó 4 fue de 27% para el brazo de BSC y de 39% para el brazo de Tipifarnib. Asimismo, la incidencia de neutropenia grado 3 ó 4 fue de 15% y 25%, para el grupo de BSC y Tipifarnib, respectivamente. De otro lado, en relación a la toxicidad no hematológica, la tasa de infecciones fue mayor en el brazo de Tipifarnib (39% versus 33%), así como la hipokalemia (16% versus 6%) y los desórdenes gastrointestinales (19% versus 9%). Sólo los desórdenes cardíacos fueron mayores en el grupo de BSC (14% versus 11%). Los autores concluyeron que el tratamiento con Tipifarnib no incrementó la sobrevida en comparación al BSC que incluía Hidroxiurea (85).

23. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años con mutación FLT3 no aptos a terapia intensa, **se sugiere** inducción con Azacitidina con Sorafenib como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo basado en el estudio fase I/II (NCT01254890) y fase II (NCT02196857), evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con AZA y Sorafenib en pacientes con LMA con mutación FLT3 adultos mayores ( $\geq 60$  años) previamente no tratados. El régimen de tratamiento consistió en AZA 75 mg/m<sup>2</sup> diario por 7 días y Sorafenib 400 mg/ dos veces al día, los ciclos fueron administrados 1 vez por mes hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante. En general 27 pacientes con LMA FLT3 no previamente tratado (mediana de edad 74 años, rango, 61-86) fueron enrolados. La tasa de respuesta global fue 78% (7 [26%] RC, 12 [44%] RCi/RCp y 2 [7%] RP). Los pacientes recibieron una mediana de 3 ciclos de tratamiento (1-35). La mediana de duración de la respuesta RC/RCp/RCi fue 14.5 meses (3.0-17.3 meses). La mediana de SG para todo el grupo fue 8.3 meses, y 9.2 meses en 19 respondedores. El régimen fue bien tolerado en pacientes ancianos con LMA FLT3 mutado sin presentarse muertes tempranas (86).

### iii. Tratamiento de pacientes con LMA $\geq 60$ años con enfermedad residual a los 14-21 días de la terapia de inducción con dosis estándar de Citarabina.

24. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años con enfermedad residual en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, **se sugiere** un ciclo adicional de dosis estándar de Citarabina y Daunorrubicina o Mitoxantrona como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III SWOG-9333 en el cual los pacientes con LMA mayores de 55 años previamente no tratados fueron randomizados a recibir Mitoxantrona (10 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días) y Etopósido (100 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días) vs ARA-C (200 mg/m<sup>2</sup>/d x 7 días) y Daunorrubicina (45 mg/m<sup>2</sup>/d x 3 días) como terapia de inducción. La randomización se realizó según la edad, la presentación del tipo de leucemia (Novo o secundaria) y fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (expresión de MDR-1). Los pacientes con 5% de blastos o más en el AMO del día 14 recibieron un segundo ciclo de QT de inducción a las mismas dosis del 1<sup>a</sup> ciclo de inducción. En un periodo de cuatro años, 328 pacientes fueron elegibles de 66 instituciones. La tasa de RC fue 34% (IC 95% 26%-41%) en los pacientes que recibieron Mitoxantrona y Etopósido (ME) y 43% en los pacientes con ARA-C y Daunorrubicina (AD) (p=0.96). Solo 44 (26%) de los pacientes en ME alcanzaron RC después de un solo curso de terapia de inducción, comparado con 56 (35%) en los pacientes tratados con AD. Entre los pacientes que no alcanzaron RC después de un solo curso, recibieron un segundo ciclo de inducción en la misma proporción en ambos grupos (46% en ME y 45% en AD). Sin embargo, la tasa de respuesta con el 2<sup>a</sup> ciclo de inducción fue menor en el grupo de ME comparado con el grupo de AD. Las respuestas no pudieron ser determinadas en 20 pacientes; sin embargo, estos datos incompletos no pueden explicar los resultados inferiores de ME. Las tasas de enfermedad resistente fueron 43% (IC 95%, 35%-51%) y 34% (IC95%, 35%-51%), en los dos brazos de tratamiento, respectivamente (p=0.95). La sobrevida global estimada a 2 años fue 11% y 19%, respectivamente (p=0.099). Respecto a la toxicidad, 2 pacientes en el brazo de AD, quienes no fueron evaluables para evaluar toxicidad debido a rechazo al tratamiento (n=1) y una muerte a pocos días de iniciado el tratamiento. Entre los 326 pacientes restantes, la incidencia de toxicidad fatal fue ligeramente más frecuente en el brazo de ME, 23% vs 18% en el brazo de AD (p=0.90). La mayoría de estas muertes fueron secundarias o relacionadas a infección; adicionalmente, 27 pacientes en cada brazo

sufrió una amplia variedad de toxicidad no hematológica grado 4. La estomatitis grado 3 o mayor fue significativamente superior en el brazo de ME (14% vs 4%,  $p=0.0016$ ). Estos datos pueden sustentar el uso de un segundo ciclo de inducción en pacientes LMA adultos mayores, ya que, puede resultar en una alternativa segura para incrementar las tasas de respuesta completa (87).

25. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años con enfermedad residual en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, **se sugiere** terapia basada en dosis intermedia de Citarabina ( $1 < 2\text{g}/\text{m}^2$ ) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III SAL AML60+ de Röllig et al. comparó dosis intermedia de Citarabina más Mitoxantrona versus dosis estándar de Citarabina más Daunorrubicina en el tratamiento de inducción de pacientes adulto mayores con LMA. El estudio enroló, entre Febrero del 2005 y Octubre del 2009, 485 pacientes mayores de 60 años, con ECOG  $\leq 2$ , con diagnóstico reciente de LMA de novo o secundaria. Los pacientes fueron randomizados en dos brazos de tratamiento. El brazo A ( $n = 241$ ) consistió en dos ciclos de inducción con Citarabina  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  en infusión continua los días 1 al 7 más Daunorrubicina  $45 \text{ mg}/\text{m}^2$  en bolo los días 3 al 5 (DA). Los pacientes que alcanzaron RC recibieron 1 ciclo de consolidación compuesto de dosis intermedia de Citarabina de  $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 12 horas los días 1 al 5 asociada a Amsacrina  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  los días 1 al 5 (MAMAC). El brazo B ( $n = 244$ ) consistió en 1 ciclo de inducción con Citarabina  $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 12 horas los días 1, 3, 5 y 7 más Mitoxantrona  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  en bolo los días 1 al 3 (IMA). Los pacientes que lograron RC recibieron 2 ciclos de consolidación conformada por Citarabina  $120 \text{ mg}/\text{m}^2$  en bolo cada 12 horas los días 1 al 5 más Mitoxantrona  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  en bolo los días 1 y 2 (2 + 5). Si los pacientes presentaron una reducción del porcentaje de blastos en MO del 5% al 25% luego de 1 ciclo de IMA, fueron asignados a recibir un segundo ciclo de IMA seguido de 2 + 5 en caso de lograr RC. De los 485 pacientes evaluados el 47% (228/485) alcanzó RC, un 39% en el brazo de DA y un 55% en el brazo de IMA (OR 1.89,  $p = 0.001$ ). En los 228 pacientes que alcanzaron RC la incidencia acumulada de recaída luego de 1 y 3 años fue de 47% (47% en el brazo de DA y 46% en el brazo de IMA) y 70% (61% en el brazo de DA y 76% en el brazo de IMA), respectivamente. El promedio de duración de la RC fue de 13 meses en el grupo DA y de 14 meses en el grupo IMA ( $p = 0.104$ ). La tasa de muerte temprana, durante los primeros 14 días de la inducción, fue de 4%, equivalente a 18 pacientes, de los cuales 8 recibieron DA y 10 IMA. La mortalidad a los 3 años no relacionada a la recaída fue similar en ambos brazos, siendo un 10% en el brazo de DA y un 11% en el de IMA ( $p = 0.545$ ). En los 228 pacientes que alcanzaron RC la incidencia acumulada de recaída luego de 1 y 3 años fue de 47% (47% en el brazo de DA y 46% en el brazo de IMA) y 70% (61% en el brazo de DA y 76% en el brazo de IMA), respectivamente. El promedio de duración de la RC fue de 13 meses en el grupo DA y de 14 meses en el grupo IMA ( $p = 0.104$ ). La SLR, en los pacientes que obtuvieron RC, al año y a los 3 años fue de 46% (45% en el brazo de DA y 46% en el brazo de IMA) y 20% (29% en el brazo de DA y 14% en el brazo de IMA), respectivamente. La diferencia en SLR entre ambos grupos de tratamiento fue significativa luego del análisis univariado estratificado según riesgo citogenético (HR 1.37, IC 95% 1.01 - 1.85,  $p = 0.042$ ). Luego de un promedio de seguimiento de 66 meses, la SG media en ambos grupos de tratamiento fue de 10 meses ( $p = 0.513$ ). En lo que respecta a toxicidad hematológica, la duración media de la neutropenia grado  $\geq 3$  después de la inducción fue de 23 días en el brazo de DA y de 25 días en el brazo de IMA ( $p = 0.031$ ). Por su parte, la duración media de la trombocitopenia grado  $\geq 3$  luego de la inducción fue de 16 días y 20 días en los brazos de DA e IMA, respectivamente ( $p < 0.001$ ). La incidencia de toxicidad no hematológica grado  $\geq 3$  (principalmente neutropenia febril, infecciones, toxicidad hepática y síntomas gastrointestinales) fue ligeramente mayor en los pacientes que recibieron DA, sin embargo sólo se observó una diferencia significativa en la toxicidad hepática (OR IMA/DA = 0.52,  $p = 0.001$ ) y en los síntomas gastrointestinales (OR IMA/DA = 0.62,  $p = 0.041$ ), ambos más frecuentes en el brazo de DA. Los autores concluyeron que el escalamiento de dosis de la Citarabina en la inducción de pacientes adulto mayores con LMA origina mayores tasas de RC y un perfil de tolerabilidad similar al esquema estándar 3 + 7 (88).

**iv. Tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años al final de la terapia de inducción.**

26. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años de riesgo intermedio y alto con respuesta completa a la terapia inducción intensa, **se sugiere** consolidación TPH alogénico como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Brasil) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio retrospectivo de HERR A-L et al. comparó la combinación de TPH alogénico con un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) versus TPH autólogo en el escenario de consolidación de pacientes adulto mayores con LMA. En el estudio participaron 1730 pacientes,  $\geq 50$  años, con LMA de novo, los cuales fueron trasplantados entre 1997 y el 2003. Los pacientes que fueron sometidos a AIR y TPH alogénico ( $n = 361$ ) presentaron las siguientes tasas de riesgo citogenético: favorable (12%), intermedio (80%) y desfavorable (18%); mientras que en el grupo que recibió TPH autólogo ( $n = 1369$ ) las tasas de riesgo citogenético fueron: favorable (8%), intermedio (73%) y desfavorable (8%). Con respecto al estatus al momento del trasplante, 214 (59%) pacientes del brazo de AIR más TPH alogénico se encontraban en primera RC, 63 (17%) se encontraban en segunda RC o subsecuentes, y 84 (23%) se encontraban con enfermedad avanzada (que incluía: enfermedad primariamente refractaria, primera recaída, segunda recaída y recaídas mayores). Por su parte, en el brazo de TPH autólogo, 1152 (84%) pacientes se hallaban en primera RC, 136 (10%) se hallaban en segunda RC o subsecuentes, y 81 (6%) se hallaban con enfermedad avanzada. La mayoría de los pacientes del brazo AIR más TPH alogénico recibieron un régimen basado en Fludarabina (93%). Los esquemas de acondicionamiento más frecuentes en dicho grupo fueron: Fludarabina más Busulfán (42%), Fludarabina más irradiación corporal total de 2 Gy (22%), Fludarabina más Melfalán (16%) y Fludarabina más Ciclofosfamida (7%). Los hallazgos en sobrevida evidenciaron una SG a los 2 años en el grupo de AIR más TPH alogénico y en el grupo de TPH autólogo de 54% y 50%, respectivamente ( $p = 0.86$ ). Asimismo, la SLE a los 2 años fue de 42% en el brazo de AIR más TPH alogénico y de 39% en el brazo de TPH autólogo ( $p = 0.99$ ). El análisis por subgrupos no encontró una diferencia significativa en SG ni en SLE a los 2 años entre los pacientes en primera RC y en enfermedad avanzada de ambos brazos de tratamiento. No obstante, entre los pacientes en segunda RC o subsecuentes, sí se evidenció una diferencia significativa a favor del grupo de AIR más TPH alogénico. El análisis multivariado, ajustado para variables relacionadas al paciente, a la enfermedad y al trasplante, arrojó una SLE (RR de 1.22, IC 95% 1.03 - 1.46,  $p = 0.02$ ) y una SG (RR de 1.32, IC 95% 1.09 - 1.61,  $p = 0.005$ ) significativamente mayor para el grupo de AIR más TPH alogénico. Dicho análisis demostró, también, una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de recaída a los 2 años, siendo menor en el grupo de AIR más TPH alogénico a comparación del grupo de TPH autólogo (RR de 0.77, IC 95% 0.63 - 0.95,  $p = 0.013$ ). En lo concerniente a la tasa de mortalidad no relacionada a la recaída, se encontró a los 2 años una tasa significativamente mayor en el subgrupo de pacientes en primera RC que recibieron AIR más TPH alogénico. Los autores concluyeron que el régimen de AIR más TPH alogénico presenta mejores resultados en sobrevida que el régimen de TPH autólogo en pacientes adulto mayores con LMA (89).

27. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años con respuesta completa a la terapia inducción intensa, **se sugiere** consolidación con dosis estándar de Citarabina con o sin una antraciclina (Idarrubicina o Daunorrubicina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio randomizado multicéntrico ALFA 9803 evaluó pacientes ancianos con LMA tratados con quimioterapia. Este estudio enroló 416 pacientes con LMA  $> 65$  años que fueron aptos para QT intensa; en la primera randomización para el tratamiento de inducción se comparó Idarrubicina con Daunorrubicina para todas las secuencias de tratamiento (Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> o Idarrubicina 9 mg/m<sup>2</sup> (días 1-4) en combinación con ARA-C 200 mg/m<sup>2</sup> por 7 días. Después de la inducción, una estrategia ambulatoria de tratamiento post remisión fue basada en la administración de 6 ciclos de consolidación (Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> o Idarrubicina 9 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 en combinación con ARA-C 60 mg/m<sup>2</sup>/12h como infusión subcutánea por 5 días) administrados mensualmente en forma ambulatoria vs una estrategia de tratamiento intenso con un solo ciclo de consolidación similar a la terapia de inducción. La tasa de RC fue 57% con 10% de muertes durante la inducción, una SG estimada a 2 años de 27% y a los 4 años de 12%, sin diferencias significativas entre ambos brazos de antraciclina. Entre los 236 pacientes que alcanzaron RC, 164 (69%) fueron randomizados a la comparación post remisión. En estos pacientes, el OR multivariado en favor del tratamiento ambulatorio fue 1.51 para la SLE ( $p=0.05$ ) y 1.59 para la SG ( $p=0.04$ ) en aquellos que alcanzaron RC. A pesar de los cursos continuos de QT fueron asociados a mayor tiempo con tratamiento, el tratamiento ambulatorio fue asociado menor tiempo de hospitalización y bajo requerimiento transfusional que lo observado en con el tratamiento intenso. La conclusión de este estudio fue que el tratamiento ambulatorio debe ser preferido a la quimioterapia intensa como tratamiento post remisión en pacientes ancianos con LMA que alcanzan RC después de una inducción con QT intensa estándar (90).

28. En pacientes con Leucemia Mieloide

Aguda  $\geq 60$  años de riesgo bajo con respuesta completa a la terapia inducción intensa, **se sugiere** consolidación con dosis intermedia de Citarabina 1-1.5 g/m<sup>2</sup> por 4-6 dosis por 1-2 ciclos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo de Sperr W. et al. de la universidad de Viena evaluó la dosis intermedia de Citarabina como tratamiento de consolidación en pacientes con LMA mayores de 60 años. El estudio enroló, entre Octubre de 1994 y Septiembre del 2001, 144 pacientes  $\geq 60$  años con LMA de novo. Los pacientes recibieron un régimen de inducción consistente en Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> diarios los días 1 al 3, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> diarios los días 1 al 5 y Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 1 al 7. En caso de persistencia de blastos, los pacientes recibieron un segundo curso de inducción compuesto por Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> diarios los días 1 y 2, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> diarios los días 1 al 5 y Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 1 al 5. Los pacientes que alcanzaron RC recibieron consolidación con Citarabina 1 gr/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 1, 3 y 5 (total de 6 dosis) por un total de 4 ciclos. En 25 de 47 pacientes (53%) los cuatro ciclos de consolidación fueron administrados, 9 (19%) recibieron 3 ciclos; 7 (15%) recibieron 2 ciclos y 6 (12%) un ciclo. El tratamiento fue bien tolerado sin neurotoxicidad. La mediana de número de días con neutropenia severa fue 9. La neutropenia febril se presentó en 22 de 47 (49%) pacientes durante el primer ciclo de tratamiento, en 34 de 41 pacientes (60%) durante el segundo ciclo, en 15 de 34 (44%) durante el 3 ciclo y en 18 de 25 (72%) durante el 4º ciclo. Solo un paciente murió durante la consolidación (falla cardíaca). La mediana de SG, la SLE y RC continua fueron 10.6 meses, 15.5 meses y 15.9 meses, respectivamente. La probabilidad de SG, SLE y RC a 5 años fue de 18, 22 y 30%, respectivamente. Los autores concluyeron que las dosis intermedias de Citarabina son seguras y efectivas como tratamiento de consolidación en pacientes adultos mayores con LMA (91).

29. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años de riesgo bajo con respuesta completa a la terapia inducción intensa, **se sugiere** consolidación dosis intermedia de Citarabina 0.5-1 g/m<sup>2</sup>/12h en 3 días por 2 - 3 ciclos como una opción de manejo. **(Recomendación, ELN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo determinar si la dosis intermedia de ARA-C es efectiva como tratamiento de consolidación en pacientes de 60 años o más con LMA nuevos para tratamiento en el hospital de Viena. El tratamiento de inducción consistió en Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup>/d días 1-3, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup>/d días 1-5 y ARA-C (2x 100 mg/m<sup>2</sup>/d días 1-7), en caso de persistencia de blastos los pacientes recibieron un segundo ciclo de Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup>/d días 1-2, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup>/d días 1-5 y ARA-C (2x 100 mg/m<sup>2</sup>/d días 1-5); la consolidación consistió en ARA-C 2 x 1 g/m<sup>2</sup>/d (infusión de 3 h, cada 12h) en los días 1, 3 y 5 con un número total de 4 ciclos. En 25 de 47 pacientes (53%) los cuatro ciclos de consolidación fueron administrados, 9 (19%) recibieron 3 ciclos; 7 (15%) recibieron 2 ciclos y 6 (12%) un ciclo. El tratamiento fue bien tolerado sin neurotoxicidad. La mediana de número de días con neutropenia severa fue 9. La neutropenia febril se presentó en 22 de 47 (49%) pacientes durante el primer ciclo de tratamiento, en 34 de 41 pacientes (60%) durante el segundo ciclo, en 15 de 34 (44%) durante el 3 ciclo y en 18 de 25 (72%) durante el 4º ciclo. Solo un paciente murió durante la consolidación (falla cardíaca). La mediana de SG, la SLE y RC continua fueron 10.6 meses, 15.5 meses y 15.9 meses, respectivamente. La probabilidad de SG, SLE y RC a 5 años fueron 18, 22 y 30%, respectivamente. La conclusión de este estudio fue que la dosis intermedia de ARA-C es segura y efectiva como tratamiento post remisión en pacientes adulto mayores con LMA (91).

30. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq 60$  años con respuesta completa a la terapia inducción no intensa, **se sugiere** continuar con Venetoclax con Azacitidina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase Ib de DiNardo C. et al. evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de Venetoclax con Azacitidina o Decitabina en el tratamiento de pacientes adulto mayores con LMA no tratada previamente. El estudio enroló 57 pacientes,  $\geq 65$  años, con ECOG de 0 a 2, no candidatos para quimioterapia de inducción estándar, y de riesgo citogenético intermedio (n = 35) o desfavorable (n = 21). Los pacientes fueron asignados a uno de tres grupos (A, B y C) de la fase de escalamiento de dosis. El grupo C fue un subestudio de interacción entre dos drogas para evaluar la

seguridad y la farmacocinética del Venetoclax coadministrado con Posaconazol y Decitabina. En el grupo A, 6 pacientes integraron la cohorte 1 (objetivo: 400 mg de Venetoclax), 12 pacientes la cohorte 2 y la cohorte 3 (para ambas, objetivo: 800 mg de Venetoclax) y 5 pacientes la cohorte 4 (objetivo: 1200 mg de Venetoclax). En el grupo B, 4 pacientes formaron parte de la cohorte 1, 12 de las cohortes 2 y 3, y 6 de la cohorte 4. Cuando la dosis máxima de la cohorte respectiva es alcanzada, se continuaba dicha dosis objetivo en forma diaria durante un ciclo de 28 días. El grupo A recibió además Decitabina 20 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 5 de cada ciclo y el grupo B, Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 7. El grupo C recibió Decitabina a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 5 y Venetoclax (dosis objetivo de 400 mg) diario del día 2 al 20. Los pacientes que lograron control de la enfermedad y una tolerancia adecuada a los efectos adversos, continuaron recibiendo el esquema de tratamiento en estudio hasta que presentaran alguno de los siguientes criterios de suspensión: progresión de la enfermedad, interrupción del tratamiento por más de un ciclo, administración de radioterapia o de un agente antineoplásico alternativo durante el tiempo de estudio y eventos adversos de gravedad limitante para continuar el tratamiento. Con respecto a la eficacia, las tasas de respuesta objetiva (TRO) de los 3 grupos fueron similares (grupo A: 65%, grupo B: 59%, grupo C: 67%). De los 45 pacientes en los grupos A y B, 14 (62%) obtuvieron RC, 13 (58%) RCi, 7 (32%) respuesta morfológica (RM), 1 (4%) RP, 5 (22%) enfermedad resistente y 5 (22%) no fueron evaluados por discontinuación del tratamiento. La SG media para todos los 45 pacientes de los grupos A y B fue de 15.2 meses y para los 57 pacientes de los 3 grupos fue de 12.3 meses. La SG media para el grupo A fue de 15.2 meses y para el grupo B fue de 14.2 meses. No se determinó la SG en el grupo C. En relación a la incidencia de eventos adversos, 67% (38/57) de pacientes presentaron toxicidad grado 4 ó 5 (13 en el grupo A, 13 en el grupo B y 9 en el grupo C). Los autores concluyeron que la combinación de Venetoclax y un agente hipometilante constituye un régimen con actividad y bien tolerado en el grupo de pacientes con LMA ≥ 60 años (92).

31. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años con respuesta completa a la terapia inducción no intensa, **se sugiere** continuar con Venetoclax con dosis bajas de Citarabina subcutáneo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase Ib/II multicéntrico evaluó la eficacia y seguridad de Venetoclax asociado a bajas dosis en pacientes adultos mayores con LMA. Se incluyeron adultos de 60 años o más previamente no tratados no aptos a QT intensa. El síndrome mielodisplásico, incluyendo agentes hipometilantes fue permitido. Ochenta y dos pacientes fueron tratados a la dosis recomendada del estudio fase II: Venetoclax 600 mg por día oral, ciclos de 28 días con Citarabina a bajas dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>/día administrada en forma subcutánea los días 1-10 completando los 28 días. Si el aspirado de médula ósea mostró < 5% de blastos y no había recuperación hematológica, Venetoclax fue interrumpido hasta la recuperación de la misma. Los pacientes pudieron continuar el tratamiento con la combinación hasta la progresión de enfermedad o hasta la presencia de algún criterio de discontinuación. Los objetivos principales fueron la tolerabilidad, seguridad, tasas de respuesta, duración de la respuesta y SG. La mediana de edad fue 74 años (rango, 63-90 años), 49% tuvieron LMA secundaria, el 29% tuvieron tratamiento previo con hipometilantes y 32% características de alto riesgo. Cincuenta y cuatro por ciento alcanzó RC/RCi (mediana de tiempo a la 1° respuesta, 1.4 meses). La mediana de SG fue 10.1 meses (IC 95% 5.7-14.2) y la mediana de duración de la respuesta fue 8.1 meses (IC 95% 5.3-14.9 meses). Entre los pacientes sin exposición previa a agentes hipometilantes la RC/RCi fue lograda en el 62%, la mediana de duración de la respuesta fue 14.8 meses (IC 95% 5.5 meses-NA) y la mediana de SG fue 13.5 meses (IC 95% 7-18.4 meses); respecto a la toxicidad los eventos adversos grado 3 o mayores fueron neutropenia febril (42%), trombocitopenia (38%), leucopenia (34%). La mortalidad temprana (30 días) fue 6%. En conclusión, Venetoclax y bajas dosis de citarabina presenta un perfil de seguridad manejable, produciendo remisiones rápidas y durables en pacientes con LMA no elegibles a terapia intensa (82).

32. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años con FLT3 mutado y respuesta completa a la terapia inducción no intensa, **se sugiere** continuar con Azacitidina con Sorafenib como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo de Ohanian M. et al. evaluó la combinación de Sorafenib y Azacitidina en pacientes adulto mayores con LMA con mutación FLT3-ITD no tratados previamente. El estudio enroló 27 pacientes, entre 61 y 86 años, de los cuales 17 (63%) tenían cariotipo normal, 2 (7%) cariotipo complejo, 4 (15%) otras anomalías cromosómicas y 4 no presentaron

suficientes metafases para el análisis. El 100% de los pacientes presentaba la mutación FLT3-ITD (con una media de ratio alélico de 0.379), el 41% la mutación NPM1, el 22% la mutación DNMT3A y el 19% la mutación IDH2. Los pacientes recibieron Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> diarios por 7 días y Sorafenib 400 mg VO cada 12 horas. Los ciclos se repitieron cada mes y se mantuvieron hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad intolerable. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 78%, con 26% de respuestas completas (RC), 45% de RCi/RCp (respuesta completa con recuperación hematológica incompleta/respuesta completa con recuperación plaquetaria incompleta) y 7% de respuestas parciales (RP). Los pacientes recibieron una media de 3 ciclos de tratamiento. El número promedio de ciclos hasta obtener respuesta fue de 2 y la media de tiempo hasta alcanzar respuesta fue de 1.8 meses. Un total de 3 pacientes continuaron recibiendo el presente régimen incluso después de haber recaído, con lo cual lograron controlar la enfermedad por un tiempo promedio de 4 meses después de la recaída (rango de 2 a 12 meses). Es decir, el máximo número de ciclos recibidos excede la duración del mayor tiempo de remisión. Un paciente que alcanzó RCp luego de 3 ciclos recayó 14.5 meses más tarde (luego de un total de 17 ciclos), no obstante continuó con el tratamiento por un año más, lo que devino en un beneficio clínico durante los ciclos 18 al 35. En relación a los eventos adversos, las toxicidades grado 1 ó 2 más frecuentes fueron: hiperbilirrubinemia (22%), diarrea (22%), fatiga (22%) y náuseas (19%), mientras que las de grado 3 ó 4 más comunes fueron: las infecciones (26%) y la neutropenia febril (26%). Los autores concluyeron que la combinación de Sorafenib y Azacitidina es un régimen bien tolerado en pacientes adulto mayores con LMA y mutación FLT3 (86).

33. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda  $\geq$  60 años con respuesta completa a la terapia inducción, **se sugiere** mantenimiento con hipometilantes (Azacitidina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III HOVON 97 realizado en pacientes mayores de 60 años con LMA o síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con exceso de blastos tuvo por objetivo evaluar la SLE y SG a 1 año en pacientes con LMA  $\geq$  60 años con RC/RCi después de al menos 2 ciclos de QT intensivo. En total 116 pacientes fueron randomizados a observación (n=60) o Azacitidina de mantenimiento (n=56; 50 mg/m<sup>2</sup> SC días 1-5, cada 4 semanas) hasta la recurrencia por un máximo de 12 ciclos. Cincuenta y cinco pacientes recibieron al menos 1 ciclo de AZA, 46 al menos 4 ciclos y 35 al menos 12 ciclos. La SLE fue significativamente mejor en el grupo tratado con AZA (p=0.04); así como, después del ajuste con las anormalidades citogenéticas de alto riesgo y el conteo de plaquetas al momento de la randomización (como un factor subrogado para RC vs RCi, HR 0.62, IC 95% 0.41-0.95, p=0.026). La SLE fue estimada en 64% en el grupo de AZA y 42% en el grupo de control. La SG no difirió entre ambos grupos, con o sin TPH alogénico. Algún tratamiento de rescate fue utilizado con más frecuencia en el grupo de observación que en el grupo de AZA. El estudio concluyó que AZA mantenimiento después de RC/RCi después de QT intensa es factible e incrementa en forma significativa la SLE (93).

### C. Tratamiento de rescate en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recurrente o refractaria

34. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con recurrencia tardía (> 12 m), **se sugiere** retratar con el esquema de inducción que obtuvo la primera remisión como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo de un solo centro tuvo por objetivo analizar los resultados de los pacientes con una segunda recaída y definir los factores pronósticos en los pacientes tratados en forma intensa. De 534 pacientes con LMA, 62 presentaron una segunda recaída. Treinta y tres recibieron QT intensa: 21 DAV (Daunorrubicina: 45 mg/m<sup>2</sup> día 1-3; Etopósido: 100 mg/m<sup>2</sup> días 1-5; Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>/12h días 1-7) o 3+7 (Daunorrubicina: 45 mg/m<sup>2</sup> día 1-3 y Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>/12h días 1-7), 2 pacientes con leucemia promielocítica recibieron el protocolo AIDA, 8 pacientes FLAG y 2 pacientes el régimen MIDAC (Ara-C 1 g/m<sup>2</sup>/12h días 1-4; mitoxantrona: 12 mg/m<sup>2</sup> días 3-5). Dieciocho pacientes alcanzaron tercera RC (55%). Veintinueve pacientes recibieron solo tratamiento de soporte o tratamiento mielosupresor con Hidroxiurea. La tasa de muerte temprana fue 9%. La SG de los tratados vs los no tratados fueron 6.9 vs 1.3 meses, respectivamente (p=0.01). Los criterios para la elección de una tercera QT fueron el cariotipo normal o t(8;21, inv(16), t(15;17), segunda respuesta completa prolongada

( $p < 0.005$ ) y no TPH previo ( $p < 0.01$ ). La presencia de un cariotipo normal o favorable, la duración de la segunda RC  $> 11$  meses, así como el no TPH previo estuvieron asociados a un mayor alcance de una tercera RC. El cariotipo normal o favorable y una segunda RC  $> 11$  m se asociaron con una supervivencia más prolongada. La mediana de SG en los pacientes que recibieron QT con cariotipo normal o favorable, una segunda RC  $> 11$  m, pero no TPH previo fue 26.5 meses. La conclusión del estudio fue que la QT intensa se asocia con beneficio en la supervivencia y calidad de vida si los pacientes son bien seleccionados (94).

35. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda sin respuesta a la terapia inducción, **se sugiere** TPH alogénico de hermano compatible o donante compatible como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio retrospectivo de Ciftçiler R. et al. evaluó la eficacia y la viabilidad del TPH alogénico como tratamiento de la LMA refractaria. El estudio analizó 91 pacientes mayores de 18 años diagnosticados de LMA refractaria, entre Enero del 2002 y Junio del 2018. Se definió LMA refractaria a la falta de respuesta a la inducción o a la recaída dentro de los 6 meses posteriores a la primera RC. Los pacientes fueron asignados a dos tratamientos: 30 fueron sometidos a TPH alogénico y 61 recibieron quimioterapia de rescate. De los 30 pacientes del primer grupo, 15 recibieron un régimen de acondicionamiento mieloablativo (MAC) y 15 recibieron un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC). Los pacientes que fueron asignados a quimioterapia de rescate recibieron uno de los siguientes esquemas: EMA (Mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 3, Etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua del día 8 al 10, y Citarabina 500 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua del día 1 al 3 y del 8 al 10) o FLAG-IDA (Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>, Citarabina 2 gr/m<sup>2</sup> por 5 días, Idarrubicina 10 mg/m<sup>2</sup> por 3 días, y FEC). Los pacientes que fueron sometidos a TPH alogénico presentaron los siguientes riesgos citogenéticos: favorable (6.7%), intermedio (63.3%), desfavorable (16.7%), no determinado (13.3%). Dicho grupo de pacientes recibió previamente como terapia de reinducción EMA, FLAG-IDA, o la combinación de Citarabina y Mitoxantrona. Se obtuvo RC en el 83.3% de los pacientes que recibieron TPH alogénico, y sólo en el 3.8% de los pacientes que recibieron quimioterapia de rescate. La SG a los 5 años para el grupo de TPH alogénico fue de 44% y para el grupo de quimioterapia fue de 4% ( $p < 0.001$ ). La SG a los 5 años, según el tipo de acondicionamiento recibido, fue de 52% para el grupo de RIC y de 37% para el grupo de MAC ( $p = 0.31$ ). El análisis multivariado (que incluyó las siguientes variables: TPH alogénico, edad de los pacientes y el riesgo citogenético) reveló que los pacientes menores de 50 años tienen una SG significativamente mejor que los pacientes mayores de 50 años ( $p = 0.04$ ). El riesgo citogenético no se asoció a una mejor SG ( $p = 0.31$ ). La mortalidad durante el seguimiento fue de 36% (13/30) en el grupo que recibió TPH alogénico y de 95.1% (58/61) en el grupo que recibió quimioterapia. Los autores concluyeron que el TPH alogénico continúa siendo la modalidad de tratamiento con potencial curativo más aceptada en pacientes con LMA refractaria (95).

36. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, **se sugiere** Cladribina, Citarabina con o sin Mitoxantrona o Idarrubicina y FEC como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase I/II tuvo por objetivo evaluar la seguridad del esquema CLAG-M en pacientes con LMA  $\geq 18$  años recurrentes o refractarios y con otras neoplasias mieloides de alto grado ( $\geq 10\%$  de mieloblastos en sangre periférica o médula ósea). Los pacientes en grupos de 6-12 recibieron 12, 14, 16 o 18 mg/m<sup>2</sup> de Mitoxantrona en los días 1-3 en el estudio fase I. El FEC fue administrado SC en días 0-5, Cladribina 5 mg/m<sup>2</sup> días 1-5 y ARA-C 2g/m<sup>2</sup> días 1-5. En el fase II la dosis de mitoxantrona recibida fue la recomendada. Además un segundo curso de CLAG-M fue administrado en los pacientes que no alcanzaron RC/RCi con el ciclo 1, los pacientes con RC/RCi luego de 2 cursos pudieron recibir hasta 4 ciclos de CLAG (sin Mitoxantrona). En total se enrolaron 60 pacientes, los 26 pacientes enrolados en el estudio fase I, un paciente presentó toxicidad limitante de dosis a un nivel de dosis 1 (náuseas) y 2 a un nivel de 4 (encefalopatía o shock cardiogénico), estableciendo a CLAG-M con mitoxantrona a dosis de 16 mg/m<sup>2</sup> como máxima dosis tolerada. Cuarenta pacientes, con una mediana de edad de 63 años (rango: 33-77) fueron tratados con la máxima dosis tolerable. Once (28%) lograron RC y 13 (32%) RCi, dando una tasa de respuesta global (RC/RCi) de 60%. Dos de 10 pacientes que recibieron un segundo ciclo de tratamiento mejoraron su respuesta con el ciclo 2. La mortalidad a 4-8 semanas fue 5% (2 muertes en aplasia). La neutropenia febril y las infecciones fueron las toxicidades grado 3-5. Cuando se

comparó los pacientes con enfermedad refractaria vs recurrente no se observó diferencias en la seguridad, tasas de mortalidad temprana, tasa de eventos adversos y TPH subsecuente. Entre los pacientes con RC, la mediana de tiempo a la recuperación de neutrófilos y plaquetas fue 29 días. La mediana de SG y SLR a la dosis máxima tolerada fue 11 y 12 meses; y la SG y SLR estimada a 1 año fue 44% y 47%. Así también, se compararon las tasas de respuesta y tolerabilidad de CLAG-M en pacientes jóvenes y ancianos. Las tasas de RC en < 65 años vs > 65 fueron 32% vs 22%, las tasas de RC con EMR negativa fueron 27% vs 17%, y RC/RCi fueron 64% vs 56%. Las tasas de mortalidad a 4 y 8 semanas fueron bajas en ambos subgrupos de pacientes (5%/5% y 6%/6% en jóvenes y adultos mayores); las tasas de TPH alogénico subsecuente fueron similares (55% vs 56%, jóvenes vs adultos mayores). La mediana de SG fue 13 meses en jóvenes y 11 meses en pacientes mayores; la mediana de SG fue 13 meses en jóvenes y 11 meses en pacientes mayores, la SG a 1 año fue 52% vs 33%, respectivamente. Así también, la mediana de SLR fue 14 meses en jóvenes y 8 meses en adultos mayores (SLR a 1 año de 54% y 40%). Finalmente, cuando se comparó este régimen con otros esquemas de rescate que contienen Citarabina, se observó que una alta proporción de pacientes fue sometido a TPH alogénico con CLAG-M (55%) comparado con Decitabina/MEC (29%) y FEC/Clofarabina/ARA-C (45%) (96).

37. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, **se sugiere** dosis altas de Citarabina con o sin Antraciclina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC ontario) (Recomendación, ELN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III SWOG-8326 de Karanes C. et al. comparó el régimen de dosis altas de Citarabina en monoterapia versus dicho régimen asociado a Mitoxantrona en el tratamiento de pacientes con LMA refractaria o en primera recaída. El estudio reclutó, entre Mayo de 1985 y Mayo de 1992, 210 pacientes entre 14 y 76 años, con IK > 60%, con LMA refractaria a la inducción o en primera recaída. Los pacientes elegibles para el estudio (n = 162) fueron randomizados en dos brazos de tratamiento: Citarabina a altas dosis (ARA-C HD) de 3 gr/m<sup>2</sup> cada 12 horas por 12 dosis los días 1 al 6, o ARA-C HD asociada a Mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> diarios del día 7 al 9 (los pacientes mayores de 50 años recibieron Citarabina a dosis de 2 gr/m<sup>2</sup> en ambos grupos). Los pacientes que presentaron al día 14 una MO hipocelular o normocelular pero con 10 a 25% de blastos, recibieron un segundo curso de inducción; y aquellos que alcanzaron respuesta completa recibieron 3 cursos de consolidación con las mismas drogas recibidas en la inducción. El análisis de la respuesta evidenció una tasa de respuesta completa de 32% (26/81) en el brazo de ARA-C HD y de 44% (36/81) en el brazo de ARA-C HD más Mitoxantrona, diferencia sin significancia estadística (p = 0.15). No obstante, el análisis multivariado ajustado para los efectos del conteo de leucocitos y del porcentaje de polimorfonucleares mostró una diferencia marginal estadísticamente significativa a favor del brazo de ARA-C HD más Mitoxantrona. Con respecto a la sobrevida, en el grupo de ARA-C HD más Mitoxantrona la SG media fue de 6 meses, mientras que en el grupo de ARA-C HD fue de 8 meses (HR de 0.99, IC 95% 0.72 - 1.36, p = 0.94). Dos factores pronósticos para SG mostraron significancia estadística luego del análisis multivariado: la sobrevida se incrementa a medida que disminuye el porcentaje de blastos en sangre periférica (p = 0.0004) y es marcadamente pobre en los pacientes con promielocitos periféricos (p = 0.002). De otro lado, la sobrevida libre de recaída media para el grupo de ARA-C HD y para el grupo de ARA-C HD más Mitoxantrona fue de 9 meses y 5 meses, respectivamente (HR de 1.33, IC 95% 0.78 - 2.27, p = 0.30). En este caso el análisis multivariado arrojó que la SLR se incrementa con el aumento de la hemoglobina pretratamiento (p = 0.045) y es significativamente mejor en los pacientes sin metamielocitos periféricos (p = 0.037). En relación a los eventos adversos, se presentaron 8 (10%) muertes durante la inducción en el brazo de ARA-C HD y 13 (16%) en el brazo de ARA-C HD más Mitoxantrona (p = 0.25). Las causas de dichas muertes fueron principalmente infección (16) y hemorragia (3). La mucositis grado 3 o mayor y la diarrea de cualquier grado fueron significativamente mayores en el brazo de ARA-C HD más Mitoxantrona. Los autores concluyeron que la elección de añadir o no Mitoxantrona a la Citarabina a altas dosis depende del objetivo de la terapia de reinducción. Si el objetivo es alcanzar respuesta completa para acceder posteriormente a una terapia potencialmente curativa (TPH alogénico) entonces asociar Mitoxantrona es lo recomendable, dada la mayor tasa de RC alcanzada con dicha combinación. Sin embargo, si el objetivo es prolongar la sobrevida, el presente estudio no ofrece evidencia a favor de la asociación de ARA-C HD más Mitoxantrona para tal fin (97).

38. En pacientes con Leucemia Mieloide

Aguda aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, **se sugiere** Fludarabina, Citarabina, FEC con o sin Idarrubicina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II tuvo por objetivo evaluar la seguridad de la combinación de Fludarabina, Citarabina e Idarrubicina y FEC (FLAG-IDA) en pacientes con LMA refractarios o en primera recurrencia luego de QT estándar y en pacientes con LMA secundaria. El esquema consistió en Idarrubicina 8 mg/m<sup>2</sup> días 1, 3 y 5; Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> días 1-5, ARA-C 1000 mg/m<sup>2</sup>/12h días 1-5 y FEC desde el día 0 hasta la recuperación hematológica. Se incluyeron un total de 35 pacientes dentro los primeros 12 meses al estudio. 9 pacientes con LMA refractaria tuvieron una mediana de edad de 48 años (rango 22-68), 8 pacientes con LMA recurrente presentaron una mediana de edad de 59 años y 18 pacientes con LMA secundaria o SMD tuvieron una mediana de edad de 56 años (45-67). Treinta y cuatro pacientes fueron evaluables después del 1<sup>a</sup> cursos de FLAG-IDA. La RC fue alcanzada en 21 (62%) pacientes en general; uno de 9 pacientes (11%) con LMA refractaria, en 7 de 8 (76%) pacientes con enfermedad recurrente y en 13 de 17 (76%) pacientes con LMA secundaria. Siete (21%) murió dentro de los 28 días con infección severa. La toxicidad fue evaluada en 27 pacientes que sobrevivieron al 1<sup>o</sup> curso QT, la mediana de duración de la infusión de FEC fue 24.5 días. La mediana de tiempo de recuperación de leucocitos fue 20 días, neutrófilos 20 días (rango 11-37), plaquetas 24 días (13-68 días). La conclusión de este estudio fue que FLAG-IDA es una QT bien tolerada que induce altas tasas de respuesta completa en pacientes con LMA recurrente o secundaria (98).

39. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, **se sugiere** Etopósido, Citarabina con o sin Mitoxantrona como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo de Amadori S. et al. evaluó el régimen MEC (Mitoxantrona, Etopósido y dosis intermedias de Citarabina) como terapia para pacientes con LMA refractaria. El estudio enroló, entre Febrero de 1988 y Marzo de 1990, 32 pacientes entre 5 y 56 años con LMA refractaria, definida como: (1) falla a la obtención de respuesta completa (RC) luego de 2 cursos de inducción o evidencia temprana de resistencia farmacológica absoluta consistente en la reaparición de blastos circulantes y/o persistencia de una médula ósea leucémica hiperclonal a los 14 a 21 días de haber iniciado la quimioterapia, (2) recaída dentro de los 6 meses posteriores a la obtención de RC, (3) recaída luego del trasplante de médula ósea ya sea alogénico o autólogo. El régimen MEC consistió en Mitoxantrona 6 mg/m<sup>2</sup> día 1, Etopósido 80 mg/m<sup>2</sup> día 1 y Citarabina 1 g/m<sup>2</sup> diarios del día 1 al 6. Los pacientes que alcanzaron respuesta completa recibieron un segundo curso de MEC por 4 días como consolidación y luego pasaron a un programa individualizado de terapia post remisión. Los resultados en respuesta evidenciaron un 66% (n = 21) de RC, un 6% (n = 2) de muertes por infección durante la hipoplasia medular y un 28% (n = 9) con enfermedad resistente. De las características clínico patológicas evaluadas, sólo la edad se correlacionó en forma significativa con la obtención de RC. La tasa de RC en menores de 50 años fue de 76% mientras que en mayores de 50 fue de 29% (p = 0.03). La duración promedio de la remisión fue de 16 semanas. La sobrevida global media fue de 36 semanas, con un rango de 2 a más de 118 semanas. En lo que respecta a toxicidad, el esquema MEC es intensamente mielosupresivo. Todos los pacientes desarrollaron neutropenia profunda (< 100/mm<sup>3</sup>) y trombocitopenia severa (< 20,000/mm<sup>3</sup>). Durante el estado de trombocitopenia, 16 pacientes (50%) presentaron episodios hemorrágicos, de los cuales el 44% fueron leves a moderados, mientras que el 6% fueron severos. Entre los eventos adversos no hematológicos, los más frecuentes fueron infecciones (53%), fiebre de origen desconocido (47%), náuseas y vómitos (leves a moderadas, 59%; severas, 22%), mucositis (leve a moderada, 47%; severa, 13%), cardiotoxicidad (leve a moderada, 9%), hepatotoxicidad (leve a moderada, 3%; severa, 3%). Los autores concluyeron que el régimen MEC posee una actividad antileucémica significativa y un aceptable perfil de toxicidad como terapia de rescate de la LMA (99).

40. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, **se sugiere** Clofarabina y FEC con o sin Citarabina e Idarrubicina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase I/II tuvo como objetivo determinar la máxima dosis tolerada,

toxicidad y eficacia de Clofarabina en combinación con altas dosis de ARA-C y FEC (GCLAC) en pacientes con LMA recurrente o refractario. El escalamiento de dosis de Clofarabina se dio sin toxicidad limitante, así, la mayoría de los pacientes fueron tratados con la máxima dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>/ día con ARA-C 2 g/m<sup>2</sup>/ d por 5 días y FEC 5 ug/kg, comenzando un día antes de la QT hasta la recuperación de neutrófilos. La tasa de RC entre 46 pacientes con enfermedad evaluable fue 46% (IC 95% 31-61%) y RC + RC con plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/l fue 61% (IC 95% 45-75%). El análisis multivariado mostró que la respuesta con GCLAG fue independiente de la edad, riesgo citogenético y número de regímenes previos. La conclusión de este estudio fue que GCLAG es altamente activo en pacientes con LMA recurrente o refractario y requiere de comparaciones prospectivas comparándolos con otros regímenes (100). Un estudio fase I evaluó la combinación de Clofarabina con o sin ARA-C e Idarrubicina. Los pacientes con LMA recurrente o refractario fueron asignados a recibir ya sea, Clofarabina más Idarrubicina (n=23), si previamente fue expuesto a ARA-C con última respuesta < 12 meses o Clofarabina e Idarrubicina y ARA-C (CIA) (n=21) para respuestas mayores o iguales a 12 meses, o si fue expuesto previamente a ARA-C. Se realizó un diseño 3+3 para definir la máxima dosis tolerada. Las toxicidades limitante de dosis fueron la hiperbilirrubinemia y elevación de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con Clofarabina e Idarrubicina y adicionalmente mucositis y diarrea en los pacientes tratados con CIA. La máxima dosis tolerada para Clofarabina e Idarrubicina fue Clofarabina 22.5 mg/m<sup>2</sup> EV por 5 días e Idarrubicina 10 mg/m<sup>2</sup> EV por 3 días. La máxima dosis tolerada en el grupo que recibió CIA fue Clofarabina 22.5 mg/m<sup>2</sup> EV por 5 días, Idarrubicina 6 mg/m<sup>2</sup> EV y ARA-C 0.75 mg/m<sup>2</sup> EV por 5 días (101).

41. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con mutación FLT3 sin respuesta a la terapia inducción, **se sugiere** Azacitidina y Sorafenib como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II de Ravandi F. et al. evaluó la combinación de Azacitidina con Sorafenib en el tratamiento de pacientes con LMA refractaria o en recaída. El estudio enroló, entre Enero del 2011 y Setiembre del 2012, 43 pacientes entre 24 y 87 años, con ECOG ≤ 2, con las siguientes citogenéticas: diploide (44%), cromosoma 5/7 o anomalías citogenéticas complejas (26%) y otras alteraciones cromosómicas (30%). Los pacientes recibieron un promedio de 2 tratamientos previos (rango de 0 a 7). De los 37 pacientes evaluables, 6 no recibieron terapia previa, 12 eran primariamente refractarios a la inducción, y 19 estaban en recaída. Asimismo, 9 pacientes fallaron previamente a un inhibidor de FLT3, mientras que 3 pacientes fallaron a dos. Siete pacientes habían sido sometidos a TPH alógeno. Previo al inicio del tratamiento se detectó la mutación FLT3-ITD en 40 (93%) de los 43 pacientes. El esquema en estudio consistió en Sorafenib 400 mg VO dos veces al día todos los días del ciclo y Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> IV o SC diarios por 7 días. Los ciclos se repitieron cada 4 a 8 semanas. Con respecto a la eficacia del tratamiento, se obtuvo una tasa de respuesta objetiva (TRO) de 46% que incluía un 16% de respuestas completas, 27% de respuestas completas (RC) con recuperación hematológica incompleta (RCi) y 3% de respuestas parciales (RP). La TRO en el grupo de pacientes con enfermedad primariamente refractaria fue de 58% (3 RC y 4 RCi), en el grupo con enfermedad recurrente fue de 32% (2 RC y 4 RCi), y en el grupo con enfermedad no tratada fue de 67% (1 RC, 2 RCi y 1 RP). En los pacientes que presentaron respuesta, el promedio de ciclos recibidos hasta obtenerla fueron de 2, y la media de tiempo para alcanzarla fue de 2 meses. La duración promedio de la respuesta fue de 2.3 meses. Los hallazgos en supervivencia fueron una SG media de 6.2 meses, siendo significativamente mayor para los que respondieron (SG de 7.8 meses) que para los que no respondieron (SG de 6 meses), con una p de 0.01. La supervivencia libre de evento promedio fue de 3.8 meses. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la respuesta o en la supervivencia global entre los pacientes previamente no tratados, primariamente refractarios o con enfermedad en recaída. En lo concerniente a eventos adversos, el 53% de los pacientes experimentaron toxicidad grado 1 ó 2 atribuible a Sorafenib, siendo los tipos principales: fatiga, diarrea, rash y náuseas. Los eventos adversos grado 3 ó 4 más frecuentes fueron: trombocitopenia, neutropenia, anemia y neutropenia con fiebre o infección. Los autores concluyeron que la combinación de Azacitidina y Sorafenib es efectiva para pacientes con LMA en recaída y mutación FLT3-ITD (102).

42. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda no aptos a terapia intensa sin respuesta a la terapia inducción, **se sugiere** Azacitidina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo pasado en el registro Austria tuvo como objetivo evaluar las tasas de respuesta y supervivencia global en pacientes con LMA recurrente o refractario. Los criterios de inclusión fueron el diagnóstico de LMA según los criterios de la OMS y el tratamiento con al menos 1 ciclo de AZA. Este estudio, evaluó los resultados clínicos en pacientes nuevos con LMA (AZA 1º línea) vs pacientes con LMA recurrente/ refractario posterior a QT intensa y/o bajas dosis de QT u otras terapias modificadoras de la enfermedad (AZA ≥ 2º línea). Las características basales fueron generalmente comparables entre los pacientes tratados con AZA 1º línea (n=170) y AZA después QT intensa (n=127) o AZA ≥ 2º línea (n=176), respectivamente. Sin embargo, los pacientes pre tratados presentaron significativamente menor proporción de pacientes < 75 años (18.9 y 29.0 vs 59.4% para AZA después de QT intensa, p<0.001; y AZA ≥ 2º línea vs AZA 1º línea, p=0.001, respectivamente; así también, una menor proporción de LMA con características mielodisplásicas (48 y 54.6 vs 71.2% para AZA después de QT intensa, p= 0.003 y AZA ≥ 2º línea vs AZA 1º línea, p=0.048), respectivamente; que en los pacientes tratados con AZA 1º línea. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial a AZA fue más corto en los pacientes tratados con AZA en 1º línea que con AZA después QT intensa o ≥ 2º línea (6 [1-46], 3 [1-27], y 3 [1-35], respectivamente). El tiempo desde la suspensión de AZA al fallecimiento fue 1.8 meses para AZA 1º línea y ≥ 2º línea, y 2.1 meses para los pacientes que recibieron AZA después de QT intensa. No se encontró una diferencia significativa en la tasa de TRG en los pacientes tratados con AZA en 1º línea comparado a los pacientes tratados previamente (24.4 y 22.2 vs 35.9% para AZA después de QT intensa, p=0.139; y AZA ≥ 2º línea vs AZA 1º línea, p=0.072, respectivamente). Además las tasas de respuesta hematológica también fueron similares y cuando la TRG y la tasa de respuesta hematológica fueron combinados, la diferencia permaneció no significativa. La mediana de SG fue significativamente mayor con AZA 1º línea que con AZA después de QT intensa (12.8 vs 7.6 meses, p=0.005) o ≥ 2 línea (12.8 vs 6 meses, p<0.001). La SLR fue 8.9 meses, 9.1 y 9 meses para AZA 1º línea, AZA después de QT intensa o ≥ 2º línea, respectivamente. En el análisis univariado, los factores de base que afectaron en forma significativa la SG en pacientes que recibieron AZA como ≥ 2 línea fueron la cantidad de blastos en sangre periférica < 0% (p=0.01), LDH > 225 UI/L (p=0.012), y el riesgo citogenético alto (p=0.011). Este estudio muestra una cohorte grande pacientes con LMA recurrente/refractario tratados con AZA. A pesar de la corta SG comprado con AZA 1º línea, las tasas de respuesta en pacientes con AZA como ≥ 2º línea fueron altas y similar a las tasas de respuesta con AZA en 1º línea. La mediana de SG de 7.6 meses en pacientes recurrentes o aquellos refractarios a QT intensa, el cual generalmente confiere un mal pronóstico (mediana de SG: 3 meses), es alentador. Por lo que, AZA como terapia de rescate en pacientes con LMA recurrente o refractario es una opción (103).

43. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con respuesta a terapia de rescate, **se recomienda** TPH alogénico como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC ABHH-Brasil) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo analizó 4682 pacientes con LMA sometidos a TPH de acuerdo al estado de enfermedad: primera recurrencia (n=1256) o fallo a la primera inducción (n=1440) vs aquellos que recibieron tratamiento para alcanzar segunda remisión (n=1986). Las características de los pacientes y de la enfermedad fueron similares, excepto por aquellos pacientes en segunda remisión completa, que presentaron ECOG de 90% a 100%, LMA de novo y una duración prolongada de la primera RC, por otro lado, los pacientes con riesgo citogenético adverso fueron con mayor frecuencia los que habían fallado a la primera inducción. La SG a 5 años ajustado al estado funcional, riesgo citogenético y el tipo de donante para aquellos en segunda remisión fue 39% (IC 95% 37-41%) comparado con 18% (IC 95% 16%-20%) para los sometidos a TPH en primera recurrencia y 21% (IC 95% 19%-23%) en aquellos con falla a la primera inducción. La SG fue superior en los pacientes sometidos a TPH en segunda remisión, los pacientes que más se podrían beneficiar son aquellos con riesgo citogenético favorable, con mayor duración de la primera RC y jóvenes con buen estado funcional (104).

#### D. Profilaxis y tratamiento del compromiso del sistema nervioso central por la enfermedad

44. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con diferenciación monocítica, fenotipo mixto, leucocitosis > 40000 uL o enfermedad extramedular y respuesta a la terapia de inducción o síntomas neurológicos al diagnóstico sin efecto de masa, **se sugiere** estudio de LCR como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Categoría 2A, GPC JSH) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La GPC NCCN no recomienda el tamizaje de rutina para la detección de enfermedad a nivel del SNC en la mayoría de pacientes con LMA en remisión. Las excepciones son los pacientes con diferenciación monocítica, leucemia bifenotípica o con leucocitosis mayor de 40 000/uL. Al momento del diagnóstico, el compromiso del SNC es muy bajo < 1%. Algunos estudios han mostrado que los pacientes con cariotipo complejo, LDH elevada, LMA M5 (con diferenciación monocítica), con mutación FLT3-ITD tienen mayor riesgo de presentar compromiso del SNC por leucemia en el momento del diagnóstico; lo cual confiere a la enfermedad menores resultados y menor supervivencia global a 5 años inclusive si es tratado con quimioterapia intratecal comparado con los que no presentan compromiso del SNC (36). Un estudio retrospectivo realizado en la universidad de MD Anderson Cancer Center entre enero del 2000 y diciembre del 2008 tuvo por objetivo evaluar las características citogenéticas que predicen el compromiso del SNC. Cuarenta pacientes (3%) presentaron compromiso del SNC al diagnóstico o a la recurrencia de la enfermedad, de los cuales 37 presentaron citogenética convencional en el aspirado de médula ósea. Once (30%) tuvieron cariotipo diploide y 14 (38%) tuvieron citogenética compleja. Solo cinco de 40 pacientes presentaron compromiso del SNC al diagnóstico y el resto de los pacientes al momento de la recaída. Los pacientes que desarrollaron enfermedad en SNC fueron jóvenes ( $p=0.019$ ), recuento de leucocitos elevados al momento del diagnóstico ( $p=0.001$ ), niveles elevados de LDH ( $p<0.0001$ ) y porcentaje elevado de blastos ( $p=0.024$ ) al momento del diagnóstico comparado con el resto de la población. Además, los pacientes con compromiso del sistema nervioso central, presentaron altos porcentajes de inversión del cromosoma 16 ( $p<0.001$ ), anomalía del cromosoma 11 ( $p=0.005$ ) y trisomía del 8 ( $p=0.02$ ) y una tendencia a presentar citogenética compleja comparado con aquellos con LMA sin compromiso del SNC. La conclusión del estudio fue que los pacientes con LMA y compromiso del SNC a menudo presentan niveles elevados de LDH y conteo de glóbulos blancos al momento del diagnóstico; por otro lado, el compromiso del SNC indica mal pronóstico (34). Otro estudio retrospectivo, basado en la experiencia del protocolo francés ELAM02 describió el valor pronóstico del compromiso del SNC en pacientes pediátricos con LMA nuevos para tratamiento. La punción lumbar fue realizada en la primera semana y el tratamiento se adaptó al estado de compromiso del SNC. Ningún paciente recibió RT al SNC. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: SNC + y SNC-. De 438 pacientes, 16% ( $n=70$ ) presentaron compromiso del SNC al momento del diagnóstico y 29% manifestaron signos clínicos. Los pacientes con SNC + fueron más jóvenes (40% estuvieron por debajo de los 2 años de edad), presentaron mayor recuento de leucocitos (mediana 45 vs 13 g/L) y morfología M4-M5. La tasa de RC fue similar 92.8% para SNC + y 88.5% para SNC -. No se observó una diferencia significativa en la SG (76% vs 71%) y SLe (57% vs 52%) en los pacientes con o sin compromiso del SNC. respecto a la presentación de la primera recaída, el grupo con SNC + presentó mayor tasa de recaída que aquellos con SNC- (26.1% vs 10%) (105).

45. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recurrente en respuesta morfológica con la terapia de rescate, **se sugiere** profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal (basado en Metotrexate y/o Citarabina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo QUIT de los grupos PETHEMA, GELTAMO y GOTEI tuvo como objetivo describir la práctica real de profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeningea en pacientes con leucemia aguda de España. El estudio incluyó, entre Junio del 2005 y Junio del 2006, 265 pacientes  $\geq 18$  años con diagnóstico de leucemia aguda, 158 con LLA y 107 con LMA. De los 107 pacientes con LMA, 17 tenían infiltración del SNC (9 en el momento del diagnóstico y 8 en la recaída). El tratamiento intratecal consistió en terapia intratecal triple (TIT), con Metotrexate, Citarabina e Hidrocortisona, en 11 casos, Citarabina liposómica de liberación lenta en 5 y Citarabina intratecal en uno. Un paciente recibió además radioterapia craneoespinal. Los 90 pacientes restantes recibieron profilaxis al SNC que consistió en TIT ( $n = 68$ ) y Metotrexate ( $n = 22$ ). Los motivos para recibir quimioterapia intratecal profiláctica fueron: el subtipo de LMA (mielomonocítica o monocítica)/requerimientos de protocolo ( $n = 69$ ), como parte del régimen de acondicionamiento del TPH ( $n = 14$ ), alto conteo de leucocitos ( $n = 6$ ) y compromiso extramedular ( $n = 1$ ). El estudio concluyó que en España las pautas de profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeningea en pacientes con leucemia aguda son homogéneas. El TIT fue el esquema usado con mayor frecuencia tanto para la profilaxis como para el tratamiento del SNC (106).

46. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con compromiso del SNC por LCR positivo sin efecto de masa, **se sugiere** quimioterapia intratecal 2 v/s hasta negativizar LCR y luego

semanalmente por 4-6 semanas como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó los resultados del tratamiento con ARA-C intratecal para el tratamiento de pacientes con leucemia con compromiso leptomeníngeo. ARA-C intratecal fue administrado dos veces a la semana a dosis de 5-70 mg/m<sup>2</sup> a 13 niños con Leucemia aguda (LMA, n=2) y compromiso leptomeníngeo. Once niños con Leucemia linfoblástica aguda habían sido tratados previamente con Metotrexate intratecal y 7 recibieron RT cerebral o craneoespinal. Siete de estos 11 niños respondieron con el cese de los síntomas y reducción del recuento de células mononucleares < 10 mm<sup>3</sup> en LCR o < 2 células leucémicas en el frotis del sedimento de LCR. La mediana de duración de la respuesta fue 28 días. El vómito se presentó en 5 niños después del tratamiento, cefalea en 2, y fiebre en 1. No se observó ni leucopenia u otra toxicidad sistémica (107).

47. En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con compromiso del SNC por TC/RMN con efecto de masa, **se sugiere** terapia basada en altas dosis de Citarabina con Dexametasona para reducir la presión intracraneal como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo de Morra E. et al. evaluó el rol de las dosis altas de Citarabina sistémica en el tratamiento de la infiltración leucémica del SNC. El estudio incluyó, entre 1983 y 1991, 46 pacientes de 13 a 61 años, con compromiso del SNC por Leucemia aguda o Linfoma no Hodgkin. El compromiso del SNC se definió como la presencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo, la evidencia de una masa intracerebral o la parálisis de algún par craneal. De los 46 pacientes, 25 tenían LLA, 15 LNH, 5 LMA y 1 LMC en crisis blástica. De los 5 pacientes con LMA, uno tenía recaída aislada en el SNC y 4 tenían recaída concurrente en la MO y en el SNC. Los subtipos de LMA, según la clasificación FAB, de los 5 pacientes fueron: M1 (n = 1), M2 con positividad a VIH (n = 1), M3 (n = 1), M4 (n = 2). Ninguno de estos pacientes presentó infiltración del SNC al diagnóstico. El tratamiento de inducción inicial en 4 pacientes consistió en Daunorrubicina asociada a dosis estándar de Citarabina y a Etopósido. El paciente con LMA M3 recibió de inducción Idarrubicina como agente único. Todos los pacientes recibieron un primer curso de Citarabina de 3 gr/m<sup>2</sup> (ARA-C HD) cada 12 horas por 8 ó 6 dosis seguido de un segundo curso de 4 dosis el día 21. Los hallazgos en respuesta mostraron una tasa de RC de 63% (29/46). De los pacientes con LMA, 4 alcanzaron RC (uno con recaída aislada en el SNC y 3 con recaída concurrente en la MO y SNC) y uno presentó remisión a nivel del SNC pero con persistencia de enfermedad extra neurológica (paciente con LMA M2 VIH (+) y recaída concurrente en la MO y SNC). La duración promedio de la RC en todos los pacientes fue de 7 meses: 8 meses para los 15 pacientes con recaída aislada en el SNC y 4 meses para los 14 pacientes con recaída concurrente en la MO y SNC. En la duración de la RC influyó el uso de terapia de consolidación post remisión. La SLE más larga (56 meses) la presentó una paciente con LMA M1, quien luego de obtener RC con ARA-C HD, recibió consolidación con 5 cursos de ARA-C HD y posteriormente fue sometida a TPH autólogo. Los autores concluyeron que el ARA-C HD es una terapia efectiva para la infiltración leucémica del SNC, principalmente en casos con compromiso aislado de dicha región (108).

### 7.5.3 Esquemas de tratamiento sistémico

**Tabla Nº 38: Esquemas de tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, según escenario de tratamiento.**

Recomendación	Rango de dosis	AUNA (GRADE)
1. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA < 60 años		

1	<b>3 + 7:</b> Citarabina 100-200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Idarrubicina 12 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3	<b>Fuerte a favor</b>
2	<b>3 + 7:</b> Citarabina 100-200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3	<b>Fuerte a favor</b>
3	<b>ARA-C SD + DNR + GO:</b> Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3 Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m <sup>2</sup> EV día 1	<b>Débil a favor</b>
4	<b>ARA-C SD + DNR + Cladribina:</b> Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3 Cladribina 5 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 5	<b>Débil a favor</b>
5	<b>ARA-C HD + DNR:</b> Citarabina 2g/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1 - 6 ó 3g/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1 - 4 Daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3	<b>Débil a favor</b>
6	<b>ARA-C HD + IDR:</b> Citarabina 2g/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1 - 6 Idarrubicina 12 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3  o Citarabina 3g/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1 - 4 Idarrubicina 12 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3	<b>Débil a favor</b>
<b>2. Tratamiento de pacientes con LMA &lt; 60 años con enfermedad residual significativa a los 14-21 días de la inducción con dosis estándar de Citarabina.</b>		
7	<b>ARA-C HD:</b> Citarabina 1.5-3 g/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1 - 6	<b>Débil a favor</b>
8	<b>2 + 5:</b> Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 5 Daunorrubicina 45 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 2	<b>Débil a favor</b>
9	<b>3 + 7:</b> Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Idarrubicina 12 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3	<b>Débil a favor</b>
<b>3. Tratamiento de pacientes con LMA con citorreducción significativa a los 14-21 días de la inducción con dosis estándar de Citarabina.</b>		
10	<b>2 + 5:</b> Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 5 Daunorrubicina 45 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 2	<b>Débil a favor</b>

11	<b>3 + 7:</b> Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Idarrubicina 12 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3	<b>Débil a favor</b>
<b>4. Tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda &lt; 60 años</b>		
12	Citarabina 3 g/m <sup>2</sup> c/12 hrs día 1, 3 y 5 Administrar 3 a 4 ciclos	<b>Fuerte a favor</b>
13	<b>ARA-C ID:</b> Citarabina 1-1.5 g/m <sup>2</sup> c/12 hrs día 1 - 6 Administrar 2 a 4 ciclos	<b>Débil a favor</b>
15	Citarabina 1.5 - 3 g/m <sup>2</sup> c/12 hrs día 1, 3 y 5 Administrar 3 a 4 ciclos	<b>Débil a favor</b>
<b>5. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA ≥ 60 años aptos para terapia intensa</b>		
16	<b>ARA-C SD + DNR + GO:</b> Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3 Gemtuzumab Ozogamicin 3 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, 4 y 7	<b>Fuerte a favor</b>
17	<b>3 + 7:</b> Citarabina 100-200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Idarrubicina 12 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3  o  Citarabina 100-200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Daunorrubicina 60-90 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3  o  Citarabina 100-200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Mitoxantrona 12 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3	<b>Débil a favor</b>
<b>6. Tratamiento de inducción en pacientes con LMA ≥ 60 años no aptos para terapia intensa</b>		
18	<b>Venetoclax + AZA:</b> Venetoclax 100 mg c/24 hrs día 1, 200 mg c/24 hrs día 2, 400 mg c/24 hrs día 3 y sucesivos Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> EV o SC día 1 - 7 Ciclo de 28 días	<b>Débil a favor</b>
19	<b>Venetoclax + ARA-C SC:</b> Venetoclax 100 mg c/24 hrs día 1, 200 mg c/24 hrs día 2, 400 mg c/24 hrs día 3, 600 mg c/24 hrs día 4 y sucesivos Citarabina 20 mg/m <sup>2</sup> SC c/24 hrs día 1 - 10 Ciclo de 28 días	<b>Débil a favor</b>
20	<b>AZA:</b> Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> EV o SC día 1 - 7	<b>Fuerte a favor</b>

	Ciclo de 28 días	
21	<b>ARA-C SC:</b> Citarabina 20 mg SC c/12 hrs día 1 - 10 Ciclo de 4 ó 6 semanas	<b>Débil a favor</b>
22	Hidroxiúrea 15 mg/kg VO cada 24 hrs	<b>Débil a favor</b>
23	<b>AZA + Sorafenib:</b> Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> EV o SC día 1 - 7 Sorafenib 400 mg VO c/12 hrs Ciclo de 28 días	<b>Débil a favor</b>
<b>7. Tratamiento de pacientes con LMA ≥ 60 años con enfermedad residual a los 14-21 días de la terapia de inducción con dosis estándar de Citarabina.</b>		
24	<b>3 + 7:</b> Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Daunorrubicina 45 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3  o Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> EV IC día 1 - 7 Mitoxantrona 12 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3	<b>Débil a favor</b>
25	<b>ARA-C ID + Mitoxantrona:</b> Citarabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1, 3, 5 y 7 Mitoxantrona 10 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3	<b>Débil a favor</b>
<b>8. Tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años al final de la terapia de inducción.</b>		
27	Citarabina 60 mg/m <sup>2</sup> SC c/12 hrs día 1 al 5 Daunorrubicina 45 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 o Citarabina 60 mg/m <sup>2</sup> SC c/12 hrs día 1 al 5 Idarrubicina 9 mg/m <sup>2</sup> EV día 1  Administrar 6 ciclos mensuales	<b>Débil a favor</b>
28	<b>ARA-C ID:</b> Citarabina 1 - 1.5 g/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1, 3, 5 Administrar 1 a 2 ciclos	<b>Débil a favor</b>
29	<b>ARA-C ID:</b> Citarabina 0.5 - 1 g/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1, 3, 5 Administrar 2 a 3 ciclos	<b>Débil a favor</b>
30	<b>Venetoclax + AZA:</b> Venetoclax 100 mg c/24 hrs día 1, 200 mg c/24 hrs	<b>Débil a favor</b>

	día 2, 400 mg c/24 hrs día 3 y sucesivos Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> EV o SC día 1 - 7 Ciclo de 28 días Continuar hasta la progresión o toxicidad limitante	
31	<b>Venetoclax + ARA-C SC:</b>  Venetoclax 100 mg c/24 hrs día 1, 200 mg c/24 hrs día 2, 400 mg c/24 hrs día 3, 600 mg c/24 hrs día 4 y sucesivos Citarabina 20 mg/m <sup>2</sup> SC c/24 hrs día 1 - 10 Ciclo de 28 días Continuar hasta la progresión o toxicidad limitante	<b>Débil a favor</b>
32	<b>AZA + Sorafenib:</b>  Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> EV o SC día 1 - 7 Sorafenib 400 mg VO c/12 hrs Ciclo de 28 días Continuar hasta la progresión o toxicidad limitante	<b>Débil a favor</b>
33	<b>AZA:</b>  Azacitidina 50 mg/m <sup>2</sup> SC día 1 - 5 Ciclo de 28 días Continuar hasta la recaída o por un máximo de 12 ciclos	<b>Débil a favor</b>
<b>9. Tratamiento de rescate en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recurrente o refractaria.</b>		
36	<b>CLAG-M:</b>  Citarabina 2 g/m <sup>2</sup> EV c/24 hrs día 1 - 5 Cladribina 5 mg/m <sup>2</sup> EV día 1-5 Mitoxantrona 18 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3 Filgrastim 300 µg SC c/24 hrs día 0 - 5	<b>Débil a favor</b>
37	<b>ARA-C HD:</b> Citarabina 2 g/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1 - 6  o <b>ARA-C HD + Mitoxantrona:</b> Citarabina 2 g/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1 - 6 Mitoxantrona 10 mg/m <sup>2</sup> EV día 7 - 9	<b>Débil a favor</b>
38	<b>FLAG-IDA:</b>  Citarabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV c/12 hrs día 1 - 5 Idarrubicina 8 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, 3 y 5 Fludarabina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 5 Filgrastim 300 µg SC c/24 hrs desde el día 0 hasta la recuperación de neutrófilos	<b>Débil a favor</b>
39	<b>MEC:</b>  Citarabina 1 g/m <sup>2</sup> EV en 6 hrs c/24 hrs día 1 - 6. Mitoxantrona 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Etopósido 80 mg/m <sup>2</sup> EV día 1	<b>Débil a favor</b>

<b>40</b>	<b>GCLAC:</b> Citarabina 2 g/m <sup>2</sup> EV c/24 hrs día 1 - 5 Clofarabina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 5 Filgrastim 5 µg/kg SC c/24 hrs desde el día -1 hasta la recuperación de neutrófilos	<b>Débil a favor</b>
<b>41</b>	<b>AZA + Sorafenib:</b> Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> EV o SC día 1 - 7 Sorafenib 400 mg VO c/12 hrs Ciclo de 4 a 8 semanas	<b>Débil a favor</b>
<b>42</b>	<b>AZA:</b> Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> EV o SC día 1 - 7	<b>Débil a favor</b>

h: horas, min: minutos, EV: Endovenoso, EV IC: Endovenoso en infusión continua, FEC: factor estimulante de colonias, VO: vía oral, SC: subcutáneo,  
 Nota: las dosis de las drogas propuestas en cada esquema de tratamiento, han sido tomadas de los estudios citados en la evidencia mostrada en el apartado 7.5.2. Éstas pueden ser modificadas a criterio del médico tratante.

#### 7.5.4 Eventos adversos o colaterales del tratamiento

**Tabla Nº 39: Eventos adversos o colaterales de quimioterapia utilizada en LMA.**

Tipo	Evento adverso
<b>Antraciclinas</b>	
Daunorrubicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Falla cardiaca (relacionada con la dosis, puede aparecer incluso 7 a 8 años después del tratamiento), anormalidades en el EKG (transitorias, generalmente asintomáticas y autolimitadas, se incluyen: contracciones auriculares prematuras, cambios en el segmento ST, taquicardia supraventricular, contracciones ventriculares prematuras)</li> <li>- Dermatológico: Alopecia (reversible)</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea (leve), estomatitis, vómito (leve)</li> <li>- Genitourinario: orina de coloración roja</li> <li>- Hematológico: Depresión de la MO (inicio: 7 días, nadir: 10 a 14 días, recuperación: 21 a 28 días; principalmente leucopenia, seguida de trombocitopenia y anemia)</li> </ul>
Doxorrubicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Cardiotoxicidad aguda: bloqueo atrioventricular, bradicardia, bloqueo de rama, anormalidades ECG, extrasístoles (atrial y ventricular), taquicardia sinusal, cambios en la onda ST- T, taquicardia supraventricular, taquiarritmia, taquicardia ventricular. Cardiotoxicidad tardía: disminución del FEVI, falla cardiaca congestiva (manifestaciones incluyen ascitis, cardiomegalia, disnea, edema, ritmo galopante, hepatomegalia, oliguria, efusión pleural, edema pulmonar y taquicardia), miocarditis y pericarditis.</li> <li>- Sistema nervioso central: Malestar.</li> <li>- Dermatológico: Alopecia, comezón, fotosensibilidad, hipersensibilidad a la radiación, rash, decoloración de la saliva, sudor o lágrimas.</li> <li>- Endocrino y metabólico: Amenorrea, deshidratación, infertilidad (puede ser temporal) e hiperuricemia.</li> <li>- Gastrointestinal: Dolor abdominal, anorexia, necrosis colónica, diarrea. ulceración GI, mucositis, náusea y vómito.</li> <li>- Genitourinario: Decoloración de la orina.</li> <li>- Hematológico: Leucopenia/ neutropenia (75%, nadir: 10 a 14 días, recuperación: día 21), trombocitopenia y anemia.</li> <li>- Local: "flare" en el lugar de la inyección y urticaria.</li> </ul>

	- Neuromuscular y esquelético: Debilidad.
Idarrubicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Cardiotoxicidad aguda: bloqueo atrioventricular, bradicardia, bloqueo de rama, anormalidades ECG, extrasístoles (atrial y ventricular), taquicardia sinusal, cambios en la onda ST- T, taquicardia supraventricular, taquiarritmia, taquicardia ventricular. Cardiotoxicidad tardía: disminución del FEVI, falla cardiaca congestiva (manifestaciones incluyen ascitis, cardiomegalia, disnea, edema, ritmo galopante, hepatomegalia, oliguria, efusión pleural, edema pulmonar y taquicardia), miocarditis y pericarditis.</li> <li>- Sistema nervioso central: Cefalea</li> <li>- Dermatológico: Alopecia (25% a 30%), rash (11%), urticaria</li> <li>- Gastrointestinal: Vómitos (30% a 60%), hemorragia gastrointestinal (30%), diarrea (9% a 22%), estomatitis (11%), náusea</li> <li>- Genitourinario: orina de coloración amarillo oscuro</li> <li>- Hematológico: Anemia (el efecto es generalmente menos severo con la dosis por vía oral), depresión de la MO (nadir: 10 a 15 días, recuperación: 21 a 28 días; principalmente leucopenia, seguida de trombocitopenia)</li> <li>- Hepático: Aumento de bilirrubina sérica (<math>\leq 44\%</math>), aumento de transaminasas (<math>\leq 44\%</math>)</li> </ul>
Mitoxantrona	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema (10 a 30%), arritmia (3 a 18%), cambios de función cardiaca (<math>\leq 18\%</math>) y cambios ECG (<math>\leq 11\%</math>).</li> <li>- Sistema nervioso central: Fiebre (6 a 78%), dolor (8 a 41%), fatiga (<math>\leq 39\%</math>) y cefalea (6 a 13%).</li> <li>- Dermatológico: Alopecia (20 a 61%), cambios en el lecho ungueal (<math>\leq 11\%</math>) y Petequias/ moretones (6 a 11%).</li> <li>- Endocrino y metabólico: desorden menstrual (26 a 61%), amenorrea (28 a 53%) e hiperglicemia (10 a 31%).</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea (26 a 76%), vómito (6 a 72%), diarrea (14 a 47%), mucositis (10 a 29%, inicio <math>\leq 1</math> semana), estomatitis (8 a 29%, inicio <math>\leq 1</math> semana), anorexia 22 a 25%, aumento de peso/ pérdida de peso (13 a 17%), estreñimiento (10 a 16%), sangrado GI (2 a 16%), dolor abdominal (9 a 15%) y dispepsia (5 a 14%).</li> <li>- Genitourinario: Infección urinaria (7 a 32%) y orina anormal (5 a 11%).</li> <li>- Hematológico: Neutropenia (79 a 100%, inicio <math>\leq 3</math> semanas, G 4: 23 a 54%), leucopenia (9 a 100%), linfopenia (72 a 95%), anemia/ disminución de hemoglobina (5 a 75%), trombocitopenia (33 a 39%, G 3-4: 3 a 4%) y neutropenia febril (<math>\leq 11\%</math>).</li> <li>- Hepático: Aumento de fosfatasa alcalina (<math>\leq 37\%</math>), aumento de transaminasas (5 a 20%), aumento GGT (3 a 15%).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (<math>\leq 24\%</math>).</li> <li>- Renal: aumento del nitrógeno ureico (<math>\leq 22\%</math>), aumento de creatinina (<math>\leq 13\%</math>) y hematuria (<math>\leq 11\%</math>).</li> <li>- Respiratorio: Infección respiratoria alta (7 a 53%), faringitis (<math>\leq 19\%</math>), disnea (6 a 18%) y tos (5 a 13%).</li> <li>- Otros: Infección (4 a 60%), sepsis (LLA 31 a 34%) e infección fúngica (9 a 15%).</li> </ul>
<b>Análogos de la Pirimidina</b>	
Citarabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema nervioso central: Fiebre.</li> <li>- Dermatológico: Rash.</li> <li>- Gastrointestinal: inflamación anal, ulceración anal, anorexia, diarrea, mucositis, náusea y vómito.</li> <li>- Hematológico: Mielosupresión, neutropenia (inicio 1 a 7 días, nadir bifásico 7 a 9 días y 15 a 24 días, recuperación bifásica. 9 a 12 días y 24 a 34 días), trombocitopenia (inicio 5 días, nadir 12 a 15 días, recuperación 15 a 25 días), anemia, sangrado, leucopenia, megaloblastosis y disminución de reticulocitos.</li> <li>- Hepático: Disfunción hepática, aumento de transaminasas (aguda).</li> <li>- Local: Tromboflebitis.</li> </ul>
<b>Análogos de Purina</b>	

Cladribina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema nervioso central: Fatiga (11% a 45%), cefalea (7% a 22%)</li> <li>- Dermatológico: rash (10% a 27%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea (22% a 28%), hiporexia (8% a 17%), vómito (9% a 13%)</li> <li>- Hematológico: Neutropenia (grado 4: 70%; recuperación: semana 5), neutropenia febril (8% a 47%; severa: 32%), anemia (1% a 37%; recuperación: semana 8), depresión de la MO (34%; prolongada), trombocitopenia (grado 4: 12%; recuperación: día 12)</li> <li>- Infección: Infecciones (primer mes: 28% [serias: 6%]; segundo mes: 6%)</li> <li>- Otros: Fiebre (33% a 69%)</li> </ul>
Clofarabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Taquicardia (35%), hipotensión (29%), flushing (19%), hipertensión (13%), edema (12%)</li> <li>- Sistema nervioso central: Cefalea (43%), escalofríos (34%), fatiga (34%), ansiedad (21%), dolor (15%)</li> <li>- Dermatológico: Prurito (43%), rash (38%), eritrodisestesia palmo-plantar (16%), eritema (11%)</li> <li>- Gastrointestinal: Vómito (78%), náusea (73%), diarrea (56%), dolor abdominal (35%), anorexia (30%), gingivorragia (17%), mucositis (16%), candidiasis oral (11%)</li> <li>- Genitourinario: Hematuria (13%)</li> <li>- Hematológico: Leucopenia (88%; G 3/4: 88%), anemia (83%; G 3/4: 75%), linfocitopenia (82%; G 3/4: 82%), trombocitopenia (81%; G 3/4: 80%), equimosis (19% a 31%), petequias (11% a 24%), neutropenia (10% a 64%; G 3/4: 64%), neutropenia febril (55%; G 3: 51%; G 4: 3%), petequias (26%; G 3: 6%)</li> <li>- Hepático: aumento de TGP (81%), aumento de TGO (74%), hiperbilirrubinemia (45%)</li> <li>- Infección: Infecciones (83%; incluye bacterianas, virales y fúngicas), sepsis (incluye shock séptico; 17%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Dolor en extremidades (30%), mialgia (14%)</li> <li>- Renal: Aumento de creatinina sérica (50%)</li> <li>- Respiratorio: Epistaxis (27%), disnea (13%), derrame pleural (12%)</li> <li>- Otros: Fiebre (39%)</li> </ul>
Fludarabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema (8% a 19%)</li> <li>- Sistema nervioso central: Fatiga (10% a 38%), signos y síntomas neurológicos (dosis &gt; 96 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 a 7 días: 36%; dosis &lt; 125 mg/m<sup>2</sup>/ciclo: &lt;1%; caracterizados por ceguera cortical, coma y parálisis; los síntomas se pueden tardar en aparecer 3 a 4 semanas), dolor (20% a 22%), escalofríos (11% a 19%), parestesias (4% a 12%)</li> <li>- Dermatológico: rash (15%), diaforesis (1% a 13%).</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea y vómito (31% a 36%), anorexia (7% a 34%), diarrea (13% a 15%), hemorragia gastrointestinal (3% a 13%)</li> <li>- Genitourinario: Infección urinaria (2% a 15%)</li> <li>- Hematológico: Anemia (60%), neutropenia (grado 4: 59%; nadir: 13 días), trombocitopenia (55%; nadir: 16 días), depresión de la MO (nadir: 10 a 14 días, recuperación: 5 a 7 semanas; toxicidad dosis limitante)</li> <li>- Infección: Infecciones (33% a 44%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (9% a 65%), mialgia (4% a 16%)</li> <li>- Oftálmico: Disturbios visuales (3% a 15%)</li> <li>- Respiratorio: Tos (10% a 44%), neumonía (16% a 22%), disnea (9% a 22%), infección respiratoria alta (2% a 16%)</li> <li>- Otros: Fiebre (60% a 69%)</li> </ul>
<b>Antifolatos</b>	
Metotrexate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológica: Mielosupresión dosis limitante, el nadir de la leucopenia se da entre el 4<sup>o</sup> – 7<sup>o</sup> día y se revierte a partir del día 14.</li> <li>- Hepático: Hipertransaminasemia transitoria se da a las 12 – 24 horas de iniciado el tratamiento, falla hepática, cirrosis y fibrosis.</li> <li>- GI: Náuseas, vómitos (de acuerdo a dosis del 10 – 90%), diarrea, estomatitis ulcerativa, mucositis (dosis dependiente, aparece en 3<sup>o</sup> a 7<sup>o</sup> día de iniciada la terapia y se resuelve en 2 semanas), gingivitis y glositis.</li> <li>- Renal: Insuficiencia renal aguda, azoemia y retención urinaria.</li> <li>- SNC: Aracnoiditis, disfunción cerebral aguda, convulsiones (5 – 15%), encefalopatía</li> </ul>

	<p>desmielinizante y leucoencefalopatía crónica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y anexos: Eritema en piel, lesiones psoriáticas, síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica.</li> <li>- Fertilidad: amenorrea, abortos o muertes fetales, oligospermia con falla testicular.</li> </ul>
<b>Otros Citotóxicos</b>	
Hidroxiúrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema, angeítis por hipersensibilidad</li> <li>- Sistema nervioso central: Escalofríos, desorientación, somnolencia, mareo, cefalea, alucinaciones, úlceras vasculíticas, convulsiones, neuropatía periférica (en pacientes VIH positivos)</li> <li>- Dermatológico: Eczema, úlceras en miembros inferiores, cambio de coloración de las uñas, alopecia, hiperpigmentación, atrofia ungueales, descamación, eritema (periférico), eritema facial, gangrena cutánea, rash maculopapular, atrofia cutánea, cáncer de piel</li> <li>- Endocrino y metabólico: hiperuricemia</li> <li>- Gastrointestinal: toxicidad mucocutánea aguda, diarrea, náusea, úlcera en la mucosa oral, anorexia, constipación, irritación gastrointestinal, mucositis, pancreatitis (en pacientes VIH positivos), estomatitis, vómito</li> <li>- Genitourinario: disuria</li> <li>- Hematológico: Leucemia secundaria (4%; por uso prolongado), leucopenia, depresión de la médula ósea, eritropoyesis anormal, macrocitosis, reticulocitopenia</li> <li>- Hepático: falla hepática (en pacientes VIH positivos), hepatotoxicidad, hipertransaminasemia</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: paniculitis, debilidad</li> <li>- Renal: Aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica, enfermedad tubular renal</li> <li>- Respiratorio: Asma, disnea, fibrosis pulmonar (raro), infiltrados pulmonares difusos (raro)</li> </ul>
<b>Podofilotoxinas</b>	
Etopósido	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatológicos: Alopecia (33-44%) y rash (35%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas y vómitos (37%), Estomatitis (11%) y anorexia (16%).</li> <li>- Hematológico y oncológico: Neutropenia (88%, G 4: 37%), leucopenia (91%, G 4:17%), anemia (72%; G 3-4: 19%) y trombocitopenia (23%; G 4: 9%).</li> <li>- Infección: G 3-4: 10.9%.</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (39%).</li> </ul>
<b>Inhibidores de la metilación del ADN</b>	
Azacitidina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema periférico (7% a 19%), dolor precordial (16%)</li> <li>- Sistema nervioso central: Fatiga (13% a 36%), escalofríos (26%), cefalea (22%), mareo (19%), ansiedad (5% a 13%), depresión (12%), dolor (11%), insomnio (9% a 11%)</li> <li>- Dermatológico: Eritema (7% a 17%), palidez (16%), rash (10% a 14%), prurito (12%), diaforesis (11%)</li> <li>- Endocrino y metabólico: Pérdida de peso (<math>\leq</math> 16%), hipokalemia (6% a 13%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea (48% a 71%), vómito (27% a 54%), constipación (34% a 50%), diarrea (36%), anorexia (13% a 21%), dolor abdominal (11% a 16%)</li> <li>- Hematológico: Trombocitopenia (66% a 70%; G 3/4: 58%), anemia (51% a 70%; G 3/4: 14%), neutropenia (32% a 66%; G 3/4: 61%), leucopenia (18% a 48%; G 3/4: 15%), equimosis (19% a 31%), petequias (11% a 24%), neutropenia febril (14% a 16%; G 3/4: 13%), depresión de la MO (nadir: 10 a 17 días, recuperación: 28 a 31 días)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (29%), artralgia (22%), dolor de extremidades (20%), dolor de espalda (19%), mialgia (16%)</li> <li>- Respiratorio: Tos (11% a 30%), disnea (5% a 29%), faringitis (20%), epistaxis (16%), infección respiratoria alta (9% a 13%), neumonía (11%)</li> <li>- Otros: Fiebre (30% a 52%)</li> </ul>

Fuente: Diedra L Bragalone, PharmD, MBA, Drug information handbook for oncology, 14° ed, editorial Lexicomp, 2017.

**Tabla N° 40: Eventos adversos o colaterales de terapia blanco utilizada en LMA**

Tipo	Evento adverso
Gemtuzumab Ozogamicin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, anteriormente conocida como enfermedad venooclusiva hepática (mayor frecuencia en pacientes con historia previa de TPH), hipertensión, hipotensión, edema periférico, taquicardia</li> <li>- Sistema nervioso central: Ansiedad, hemorragia cerebral, escalofríos, depresión, mareo, cefalea, insomnio, dolor</li> <li>- Dermatológico: Rash, prurito</li> <li>- Endocrino y metabólico: Hiperglicemia, hipocalcemia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, aumento de LDH</li> <li>- Gastrointestinal: Dolor abdominal, anorexia, diarrea, dispepsia, hemorragia gingival, melena, mucositis, náusea, vómito, estomatitis</li> <li>- Genitourinario: hematuria, hemorragia vaginal</li> <li>- Hematológico: Anemia, coagulación intravascular diseminada (CID), neutropenia febril, hemorragia, leucopenia, linfocitopenia, neutropenia (recuperación: 40 a 51 días), petequias, tiempo parcial de tromboplastina prolongado, tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia (recuperación: 36 a 51 días), equimosis</li> <li>- Hepático: Ascitis, hiperbilirrubinemia, aumento de fosfatasa alcalina, hipertransaminasemia</li> <li>- Infección: Infección por Herpes simple</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: artralgia, dolor de espalda, mialgia, debilidad</li> <li>- Renal: Aumento de creatinina sérica</li> <li>- Respiratorio: Tos, disnea, epistaxis, hipoxia, faringitis, neumonía, rinitis</li> <li>- Otros: Fiebre, reacción infusional</li> </ul>
Sorafenib	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Hipertensión (9% a 41%; G 3: 3% a 4%; G 4: &lt; 1%; G 3/4: 10%, inicio: aproximadamente a las 3 semanas)</li> <li>- Sistema nervioso central: Fatiga (37% a 46%), cefalea (≤ 10% a 17%), dolor de cavidad oral (14%), desorden vocal (13%), neuropatía periférica sensorial (≤ 13%), dolor (11%)</li> <li>- Dermatológico: Eritrodisestesia palmo-plantar (21% a 69%; G 3: 6% a 8%; G 3/4: 19%), alopecia (14% a 67%), rash (incluyendo descamación; 19% a 40%; G 3: ≤ 1%; G 3/4: 5%), prurito (14% a 20%), xeroderma (10% a 13%), eritema (≥ 10%)</li> <li>- Endocrino y metabólico: Hipoalbuminemia (≤ 59%), pérdida de peso (10% a 49%), hipofosfatemia (35% a 45%; G 3: 11% a 13%; G 4: &lt; 1%), aumento del nivel sérico de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (&gt; 0.5 mU/L: 41%), hipocalcemia (12% a 36%), aumento de amilasa (30% a 34%)</li> <li>- Gastrointestinal: Diarrea (43% a 68%; G 3: 2% a 10%; G 4: &lt; 1%), aumento de lipasa sérica (40% a 41%), dolor abdominal (11% a 31%), hiporexia (30%), anorexia (16% a 29%), estomatitis (24%), náusea (21% a 24%), constipación (14% a 16%), vómito (11% a 16%)</li> <li>- Hematológico: Linfocitopenia (23% a 47%; G 3/4: ≤ 13%), trombocitopenia (12% a 46%; G 3/4: 1% a 4%), aumento de INR (≤ 42%), neutropenia (≤ 18%; G 3/4: ≤ 5%), hemorragia (15% a 17%; G 3: 2%)</li> <li>- Hepático: aumento de TGP (59%; G 3/4: 4%), aumento de TGO (54%; G 3/4: 2%), insuficiencia hepática (≤ 11%; G 3: 2%; G 4: 1%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Dolor en extremidades (15%), debilidad (12%), mialgia</li> <li>- Respiratorio: Disnea (≤ 14%), tos (≤ 13%)</li> <li>- Otros: Fiebre (11%)</li> </ul>
Venetoclax	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema periférico (11%; G 3/4: &lt;1% )</li> <li>- Sistema nervioso central: Fatiga (21%; G 3/4: 2%), cefalea (15%; G 3/4: &lt;1%)</li> <li>- Endocrino y metabólico: Hiperkalemia (20%; G 3/4: 2%), hiperfosfatemia (15%; G 3/4: 3%), hipokalemia (12%; G 3/4: 4%)</li> <li>- Gastrointestinal: Diarrea (35%; G 3/4: &lt;1%), náusea (33%; G 3/4: &lt;1%), vómito (15%;</li> </ul>

	<p>G 3/4: &lt;1%), constipación (14%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (45%; G 3/4: 41%), anemia (29%; G 3/4: 18%), trombocitopenia (22%; G 3/4: 15%)</li> <li>- Respiratorio: Infección respiratoria alta (22%; G 3/4: 1%), tos (13%)</li> <li>- Otros: Fiebre (16%; G 3/4: &lt;1%)</li> </ul>
Fuente: Diedra L Bragalone, PharmD, MBA, Drug information handbook for oncology, 15º ed, editorial Lexicomp, 2017.	

### 7.5.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento

La evaluación de la respuesta es basada en la evaluación de la morfología de la médula ósea, en la citogenética y la respuesta molecular analizadas en diferentes puntos durante el tratamiento. Estos criterios son definidos por la European Leukemia Net.

El uso de la citometría de flujo y/o los métodos moleculares para la evaluación de la enfermedad mínima residual continúa en estudio para determinar su rol como criterio de profundidad de respuesta al momento de la remisión morfológica.

**Tabla N° 41: Criterios de respuesta en LMA**

Categoría	Definición	Observaciones
<b>Respuesta</b>		
<b>RC sin enfermedad mínima residual (RC<sub>EMR</sub>.)</b>	RC con marcadores genéticos negativos por PCR o RC con citometría de flujo (CF) negativa	
<b>Respuesta completa (RC)</b>	Blastos en MO < 5%; ausencia de blastos circulantes y de blastos con bastones de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; conteo absoluto de neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$ ; conteo de plaquetas $\geq 100,000/\mu\text{L}$	EMR positiva o desconocida
<b>RC con recuperación hematológica incompleta (RCi)</b>	Todos los criterios de RC excepto por un conteo absoluto de neutrófilos < 1000/ $\mu\text{L}$ o conteo de plaquetas < 100,000/ $\mu\text{L}$	
<b>Respuesta Morfológica (RM)</b>	Blastos en MO < 5%; ausencia de blastos con bastones de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; no se requiere recuperación hematológica.	La MO no debe estar aplásica; se deben enumerar un mínimo de 200 células o la celularidad debe ser como mínimo del 10%.
<b>Respuesta parcial</b>	Disminución en el porcentaje de blastos en MO hasta un intervalo de 5% a 25%, disminución en el porcentaje basal de blastos (al diagnóstico) en 50% como mínimo y conteo absoluto de neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$ con conteo de plaquetas $\geq 100,000/\mu\text{L}$	
<b>Criterios de respuesta sólo para ensayos clínicos</b>		
<b>Enfermedad estable</b>	Ausencia de RC <sub>EMR</sub> ., RC, RCi, RP, RM;	El periodo de enfermedad

	sin cumplir criterios de Progresión de Enfermedad	estable debe durar como mínimo 3 meses
<b>Progresión de Enfermedad</b>	<p>Evidencia de un incremento del porcentaje de blastos en MO y/o incremento del conteo absoluto de blastos en sangre periférica:</p> <p>&gt; 50% de incremento de blastos en MO sobre el porcentaje base al diagnóstico (se requiere un incremento mínimo de 15% en el caso de &lt; 30% de blastos al diagnóstico)</p> <p>o</p> <p>un porcentaje de blastos en MO &gt; 70% persistente durante al menos 3 meses, sin una mejoría en el conteo absoluto de neutrófilos hasta una cifra absoluta de &gt; 500/<math>\mu</math>L y/o una mejoría en la cifra de plaquetas a &gt; 50,000/<math>\mu</math>L</p> <p>o</p> <p>&gt; 50% de incremento en los blastos de sangre periférica a &gt; 25,000/<math>\mu</math>L (en ausencia de síndrome de diferenciación)</p> <p>o</p> <p>Enfermedad extramedular nueva</p>	<p>La progresión de la enfermedad se acompaña generalmente de una disminución de la cifra de neutrófilos y plaquetas, y un aumento de los requerimientos transfusionales así como de un deterioro del estado general con incremento de los síntomas.</p>
<b>Falla al tratamiento</b>		
<b>Enfermedad primariamente refractaria</b>	No RC ni RCi luego de 2 cursos de un tratamiento de inducción intenso; se excluyen pacientes con muerte en aplasia o muerte por causa indeterminada	
<b>Muerte en aplasia</b>	Muerte ocurrida $\geq$ 7 días posteriores a la culminación del tratamiento inicial durante un estado de citopenia; con una MO aplásica o hipoplásica obtenida dentro de los 7 días antes de la muerte, y sin evidencia de leucemia persistente.	
<b>Muerte de causa indeterminada</b>	Muerte ocurrida antes de la culminación del tratamiento, o < 7 días posteriores a su culminación; o muerte ocurrida $\geq$ 7 días posteriores al término de la terapia inicial, sin blastos en sangre periférica, pero sin examen de MO.	
<b>Recurrencia</b>		
<b>Recurrencia hematológica</b>	Blastos en MO $\geq$ 5%; o reaparición de los	

(luego de RC <sub>EMR-</sub> , RC, RCi)	blastos en sangre periférica; o desarrollo de enfermedad extramedular	
Recurrencia molecular (luego de RC <sub>EMR-</sub> )	Reaparición de EMR mediante PCR o CF (de tener uno de estos estudios antes del inicio del tratamiento)	
EMR, enfermedad mínima residual Fuente: Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447 (32)		

### 7.5.6 Signos de alarma

Los signos de alarma en el paciente con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda están relacionados a los eventos adversos grado 3 o mayor secundarios a la terapia y/o complicaciones (Ver acápite 7.5.4 y 7.6).

### 7.5.7 Criterios de alta y seguimiento

Tabla Nº 42: Seguimiento durante la fase de Inducción

	Examen	Observaciones
Inducción	Hemograma completo	Diario o a criterio médico hasta la recuperación hematológica. Monitorizar requerimientos transfusionales.
	Bioquímica	Determinación de: electrolitos, úrea, creatinina, ácido úrico, calcio iónico, fósforo; diariamente hasta que el riesgo de lisis tumoral haya pasado
	Perfil hepático	1 ó 2 veces por semana
	Perfil de coagulación	1 ó 2 veces por semana
	Aspirado de médula ósea	A los 14-21 días de iniciado el tratamiento de Inducción para documentar hipoplasia medular: <ul style="list-style-type: none"> <li>- De no encontrar hipoplasia, repetir el AMO a los 7-14 días para descartar persistencia de leucemia.</li> <li>- De encontrar hipoplasia, repetir el AMO al momento de la recuperación hematológica para documentar la remisión.</li> <li>- Si la citogenética fue anormal inicialmente, solicitar un nuevo estudio citogenético como parte de la documentación de la remisión.</li> </ul>
Fuente: Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jun 1;17(6):721-49. (47)		

El seguimiento de los pacientes con LMA posterior a la remisión, incluye la evaluación del hemograma incluyendo la medición de plaquetas, cada 1 a 3 meses los primeros 2 años después de completado el tratamiento de consolidación; y luego cada 3-6 meses hasta los 5 años. El aspirado de médula ósea sólo debería ser indicado ante un hemograma anormal (47).

### 7.5.8 Pronóstico

El cariotipo de las células leucémicas es el factor pronóstico más importante para respuesta a la terapia de inducción y para sobrevida (46).

**Tabla Nº 43: Tasas de respuesta y sobrevida en pacientes jóvenes (< 60 años) y adulto mayores (≥ 60 años) con LMA según el grupo de riesgo citogenético del European LeukemiaNet**

Resultado	Favorable	Intermedio - I <sup>1</sup>	Intermedio - II <sup>2</sup>	Adverso
<b>Pacientes jóvenes (&lt; 60 años)</b>				
Tasa de RC	96%	76%	79%	50%
SLE media, años	5.5	0.8	1.2	0.6
SLE a los 3 años	55%	23%	34%	10%
SG media, años	11.5	1.2	2.1	0.8
Vivo a los 3 años	66%	28%	45%	12%
<b>Pacientes adulto mayores (≥ 60 años)</b>				
Tasa de RC	83%	61%	63%	39%
SLE media, años	1.1	0.6	0.7	0.5
SLE a los 3 años	24%	10%	11%	6%
SG media, años	1.6	0.9	0.9	0.5
Vivo a los 3 años	33%	11%	16%	3%
<sup>1</sup> Riesgo citogenético intermedio - I: NPM1 y FLT3-ITD mutados (cariotipo normal) NPM1 y FLT3-ITD no mutados (cariotipo normal) NPM1 no mutado y FLT3-ITD mutado (cariotipo normal) <sup>2</sup> Riesgo citogenético intermedio - II: t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas Fuente: Mrózek K. et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2012 Dec 20;30(36):4515-23. (109)				

**Tabla N° 44: Pronóstico y factores predictivos de respuesta y sobrevida según el subtipo de LMA**

Subtipo	Pronóstico y factores predictivos
<b>LMA con anomalías genéticas recurrentes</b>	
<b>LMA con t(8;21)(q22;q22.1)</b>	Altas tasas de RC con SLE prolongada cuando se trata con Citarabina en altas dosis en la fase de consolidación Afectan negativamente el pronóstico: expresión de CD56, mutaciones KIT
<b>LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)</b>	Altas tasas de RC con SLE prolongada cuando se tratan con Citarabina en altas dosis en la fase de consolidación, con excepción de los adultos mayores Alto riesgo de recaída y peor sobrevida: mutaciones KIT
<b>LMA con PML-RARA</b>	Mejor pronóstico que cualquier otro subtipo de LMA en pacientes adultos que alcanzan RC. Buena respuesta y sobrevida al tratamiento con regímenes basados en ATRA o ATO. Afectan negativamente el pronóstico: expresión de CD56 Presencia de mutaciones FLT3-ITD (34% - 45%): pronóstico desfavorable
<b>LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)</b>	Pronóstico intermedio Mutaciones FLT3-ITD infrecuentes
<b>LMA con t(6;9)(p23;q34.1)</b>	Pronóstico desfavorable tanto en adultos como en niños Un alto conteo de leucocitos tiene valor predictivo para una SG corta Un alto porcentaje de blastos en MO se asocia con una SLE corta Mejor SG en pacientes sometidos a TPH alogénico
<b>LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)</b>	Enfermedad agresiva con pobre sobrevida. La alta expresión de EVI-1 es un factor de pobre pronóstico independientemente del rearrreglo 3q26. Una edad > 60 años es un factor de riesgo independiente para una SG pobre.
<b>LMA con t(1;22)(p13.3;q13.3)</b>	Anteriormente se asociaba a un pronóstico desfavorable. Hay estudios que muestran una buena respuesta a la quimioterapia intensa con una sobrevida libre de enfermedad prolongada.
<b>LMA con BCR-ABL1</b>	Pronóstico desfavorable
<b>LMA con NPM1 mutado</b>	Típicamente presenta una buena respuesta a la terapia de inducción. Pronóstico favorable en casos con cariotipo normal y ausencia de mutación FLT3-ITD La coexistencia de una mutación FLT3-ITD se asocia con un pobre pronóstico, aunque mejor que en el caso de LMA con NPM1 no mutado y FLT3-ITD mutado.
<b>LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA</b>	Pronóstico favorable en casos con cariotipo normal, similar al de la LMA con inv(16)(p13.1;q22) o la LMA con t(8;21)(q22;q22.1)
<b>LMA con cambios relacionados a mielodisplasia</b>	

<b>LMA con cambios relacionados a mielodisplasia</b>	Pronóstico desfavorable Menor tasa de RC a comparación de otros subtipos de LMA
<b>Neoplasias mieloides relacionadas al tratamiento</b>	
<b>LMA relacionada al tratamiento</b>	Pronóstico generalmente desfavorable, aunque está fuertemente influenciado por las anomalías en el cariotipo asociadas y por la comorbilidad que representa la neoplasia maligna de base, responsable del uso de terapia citotóxica Sobrevida global a los 5 años es < 10%
<b>Proliferaciones mieloides relacionadas al Síndrome de Down</b>	
<b>Mielopoyesis anormal transitoria</b>	Altas tasas de remisión espontánea, sin embargo se desarrolla LMA 1 a 3 años después en el 20% a 30% de los niños.
<b>Leucemia mieloide asociada con el Síndrome de Down</b>	Los niños pequeños con mutación GATA1 tienen buena respuesta a la quimioterapia y un pronóstico bastante favorable a comparación de los niños con LMA sin Síndrome de Down. Los niños mayores con mutación GATA1 tienen peor pronóstico que los niños con LMA sin Síndrome de Down.
<b>LMA no especificada (NOS)*</b>	
<b>LMA con mínima diferenciación (M0)</b>	Pronóstico desfavorable Sobrevida global media de 20.5 meses, con una tasa de supervivencia a los 5 años de 18%
<b>LMA sin maduración (M1)</b>	Pronóstico desfavorable
<b>LMA con maduración (M2)</b>	Pronóstico favorable
<b>Leucemia mielomonocítica aguda (M4)</b>	La presencia simultánea de inv(16) y eosinofilia, o sólo de alguno de ambos factores, incrementa la probabilidad de obtener respuesta completa y la supervivencia global
<b>Leucemia monoblástica/monocítica aguda (M5)</b>	Pronóstico desfavorable No existe una diferencia significativa entre las tasas de respuesta completa y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con Leucemia monoblástica aguda y monocítica aguda.
<b>Leucemia eritroide pura (M6)</b>	Se asocia a un curso clínico agresivo cuando presentan una citogenética adversa. La supervivencia media de un paciente con Leucemia eritroide pura es de 3 meses.
<b>Leucemia megacarioblástica aguda</b>	Pronóstico generalmente desfavorable
<b>Leucemia basofílica aguda</b>	Los pocos casos observados se relacionan con un pobre pronóstico
<b>Panmielosis aguda con mielofibrosis</b>	Pobre respuesta a la quimioterapia con una supervivencia de pocos meses.
<b>*Las subcategorías de LMA no especificada (NOS) carecen de significado pronóstico cuando los casos son</b>	

**clasificados según el estatus mutacional de NPM1 y CEBPA.**

Arber, Daniel A. 2019. "Acute Myeloid Leukemia." In Hematopathology, edited by Eric D. Hsi, 429–66.e5. Elsevier. (42)

Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. Lancet. 2013 Feb 9;381(9865):484-95. (110)

Gougounon A. et al. Minimally differentiated acute myeloid leukemia (FAB AML-M0): prognostic factors and treatment effects on survival--a retrospective study of 42 adult cases. Leuk Res. 2011 Aug;35(8):1027-31. (111)

Hasserjian RP. Erythroleukemia and Its Differential Diagnosis. Surg Pathol Clin. 2013 Dec;6(4):641-59. (45)

Pulsoni A. et al. M4 acute myeloid leukemia: the role of eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. Haematologica. 2008 Jul;93(7):1025-32. (112)

Tallman MS et al. Acute monocytic leukemia (French-American-British classification M5) does not have a worse prognosis than other subtypes of acute myeloid leukemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2004 Apr 1;22(7):1276-86. (113)

El Pronóstico según el tipo de mutación recurrente se presenta en la Tabla N° 11.

## 7.6 Complicaciones

### Hiperleucocitosis

La hiperleucocitosis, definida como un conteo de leucocitos > 100,000/μL, se presenta en aproximadamente 5% a 20% de los pacientes con LMA. Existe una asociación de la leucocitosis con los subtipos monocíticos de la LMA (M4 y M5 según la clasificación FAB), con el rearrreglo 11q23 y con la mutación FLT3-ITD. El alto número de leucocitos puede causar principalmente 3 complicaciones: coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de lisis tumoral y leucostasis (114).

### Leucostasis

La Leucostasis es un síndrome diagnosticado empíricamente en el contexto de una Leucemia aguda con hiperleucocitosis, síntomas respiratorios y neurológicos. Se caracteriza patológicamente por la obstrucción mecánica de pequeños vasos por los mieloblastos con la consiguiente hipoperfusión de la microvasculatura a nivel de órganos como el cerebro y los pulmones. Aproximadamente el 44% a 50% de los pacientes con LMA con un conteo de leucocitos > 100,000/μL poseen una alta probabilidad de desarrollar leucostasis. No obstante en forma poco frecuente, los síntomas característicos de leucostasis se pueden presentar incluso en pacientes con leucocitosis inferior a 100,000/μL. Los órganos más frecuentemente afectados son los pulmones (39%), el cerebro (27%) y los riñones (14%). La TEM o la RMN cerebral puede revelar hemorragia intracraneal, mientras que una TEM o radiografía de tórax suele mostrar infiltrados intersticiales o alveolares bilaterales (114).

**Tabla N° 45: Síntomas y signos de leucostasis**

Órgano	Síntomas y Signos
Pulmón	Disnea, hipoxemia, hemorragia alveolar difusa, insuficiencia respiratoria
Sistema Nervioso Central	Confusión, somnolencia, mareo, cefalea, delirio, coma, déficits neurológicos focales
Ojos	Hemorragia de la retina, alteración de la visión
Oído	Tinnitus
Corazón	Isquemia miocárdica/Infarto

Sistema vascular	Isquemia a nivel de extremidades, trombosis de la vena renal, priapismo
Fuente: Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2015 May 21;125(21):3246-52. (114)	

### Coagulación intravascular diseminada (CID)

El CID se presenta en el 30% a 40% de los pacientes con LMA e hiperleucocitosis (114). Se ha reportado una incidencia de 7% a 18% de CID en los diferentes subtipos de LMA no promielocítica (115). Esta entidad se caracteriza por una disminución en el conteo plaquetario y en los niveles séricos de fibrinógeno, un aumento del dímero-D y la prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada (114).

Se han identificado los siguientes factores de riesgo para su desarrollo: altos niveles de proteína C reactiva, cifra elevada de leucocitos, expresión negativa para CD13 y HLA-DR y citogenética con cariotipo normal o con presencia de la anormalidad 11q23. La LMA con morfología M5 se asocia fuertemente con CID en pacientes jóvenes. La incidencia de trombosis como complicación del CID es de 3.2% en los pacientes con LMA al diagnóstico. El parámetro que más se relaciona con su desarrollo es el dímero-D (115).

### Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral laboratorial (SLTL) requiere de dos o más de las siguientes alteraciones metabólicas dentro de los 3 días previos o 7 días posteriores a la quimioterapia: hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. El síndrome de lisis tumoral clínico (SLTC) se presenta cuando el SLTL se acompaña del incremento de los niveles de creatinina sérica, convulsiones, arritmia cardíaca o muerte (116).

El estudio de Montesinos P. et al. encontró una incidencia de 17% de síndrome de lisis tumoral en 772 pacientes con LMA, correspondiendo un 12% a SLTL y un 5% a SLTC. El análisis univariado mostró que tanto el SLTL como el SLTC se asocian en forma significativa con una edad > 60 años, un subtipo FAB M4-M5, hepatoesplenomegalia, creatinina > 1.4 mg/dL, ácido úrico > 7.5 mg/dL, cifra de leucocitos > 75,000 y niveles de LDH > 4 veces el valor normal. Por su parte, el análisis multivariado reveló que las siguientes variables tienen un valor pronóstico independiente para SLTL y SLTC: cifra de leucocitos > 75,000, creatinina > 1.4 mg/d, ácido úrico > 7.5 mg/dL y LDH > 4 veces el valor normal (117).

### Neutropenia Febril

Aproximadamente el 90% de los episodios febriles durante el tratamiento de inducción se acompañan de neutropenia. Las infecciones pulmonares son la causa más común de fiebre, seguido de las infecciones del tracto respiratorio superior y gastrointestinal. No obstante, la incidencia de episodios febriles sin un foco identificable es de 26% durante la inducción y de 48% durante la consolidación. Por su parte, la frecuencia de infecciones documentadas oscila entre 35% y 78% en el transcurso de la inducción y es hasta un 65% a lo largo de la consolidación (118).

## 7.7 Criterios de referencia y contrareferencia

Oncosalud es una institución privada de alta especialización en Oncología tanto en el área médica como quirúrgica. Se encuentra en el tercer nivel de atención (III-E) dentro del Sistema de Salud. Realiza un importante y completo manejo del Cáncer a nivel de todas sus ramas: promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

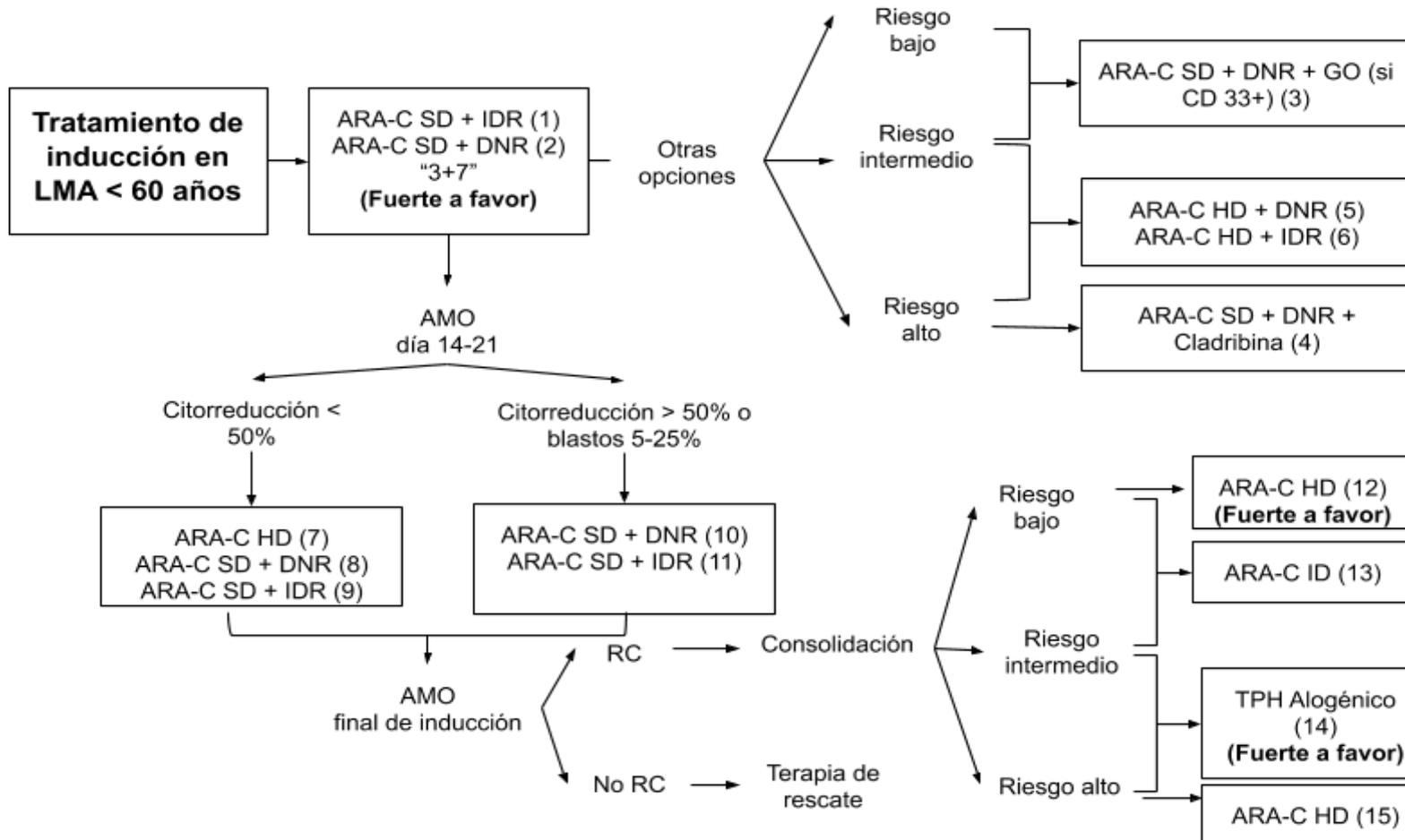
Oncosalud es uno de los principales centros de referencia a nivel privado para el diagnóstico y tratamiento de neoplasias hematológicas. Cuenta con las pruebas pertinentes para un diagnóstico certero de Leucemia Mieloide Aguda tanto a nivel morfológico, inmunológico y molecular. Diagnóstico que incluya, además, la categoría de riesgo citogenético correspondiente. La unidad de Anatomía Patológica de la institución se encarga de la realización de las siguientes pruebas en el proceso diagnóstico de LMA, de acuerdo a los estándares internacionales:

- Citomorfología
- Citoquímica
- Citometría de Flujo
- Citogenética
- Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

De otro lado, Oncosalud tiene dentro de su petitorio farmacológico, agentes antineoplásicos en el rubro de quimioterapia y terapia blanco, que permiten el manejo de los pacientes con LMA en todos los escenarios terapéuticos de la enfermedad: inducción, reinducción, consolidación, refractariedad y recaída.

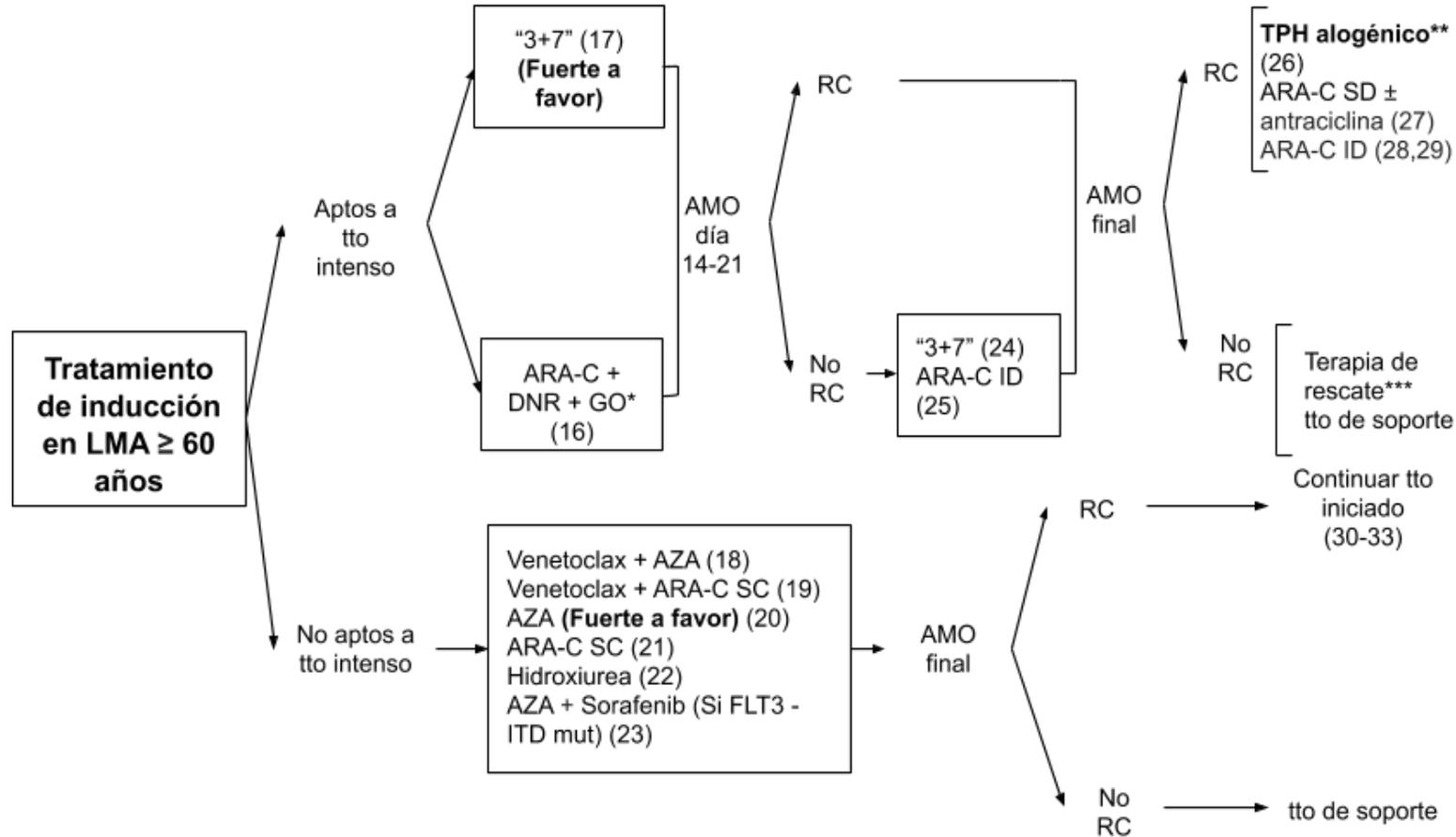
### 7.8 Algoritmos

#### Algoritmo N° 1: Primera línea de tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años



Todas las recomendaciones son "Débil a favor" a menos que se indique lo contrario.  
Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.5.2, sección A. i-iv. Páginas 36-45

**Algoritmo N° 2: Primera línea de tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años**



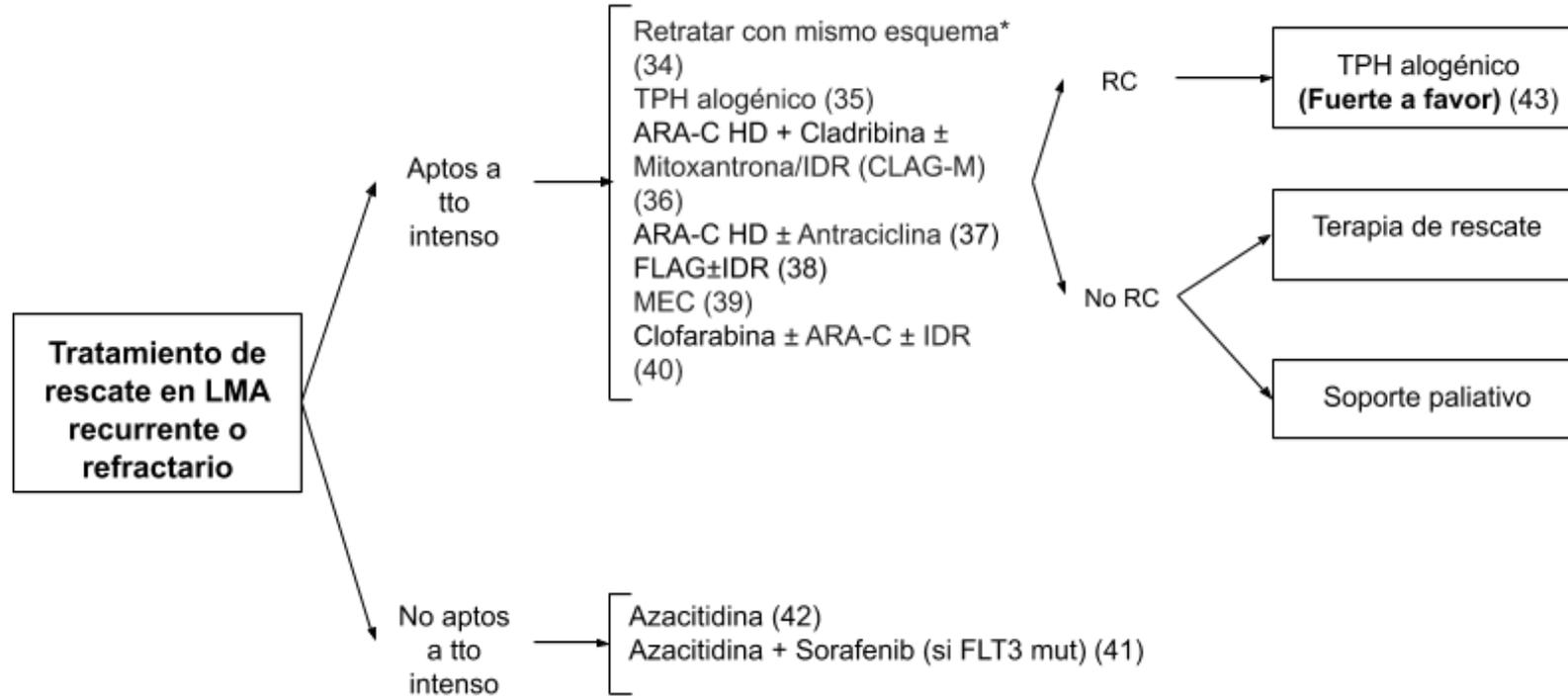
"3+7" se refiere a la combinación de ARA-C y DNR o IDR o Mitoxantrona.

\*En pacientes con LMA CD33+ de riesgo bajo e intermedio. \*\* En pacientes con LMA de riesgo intermedio o alto aptos para TPH con donante compatible.\*\*\*En pacientes aptos para tratamiento (Ver algoritmo N°3).

Todas las recomendaciones son "Débil a favor" a menos que se indique lo contrario.

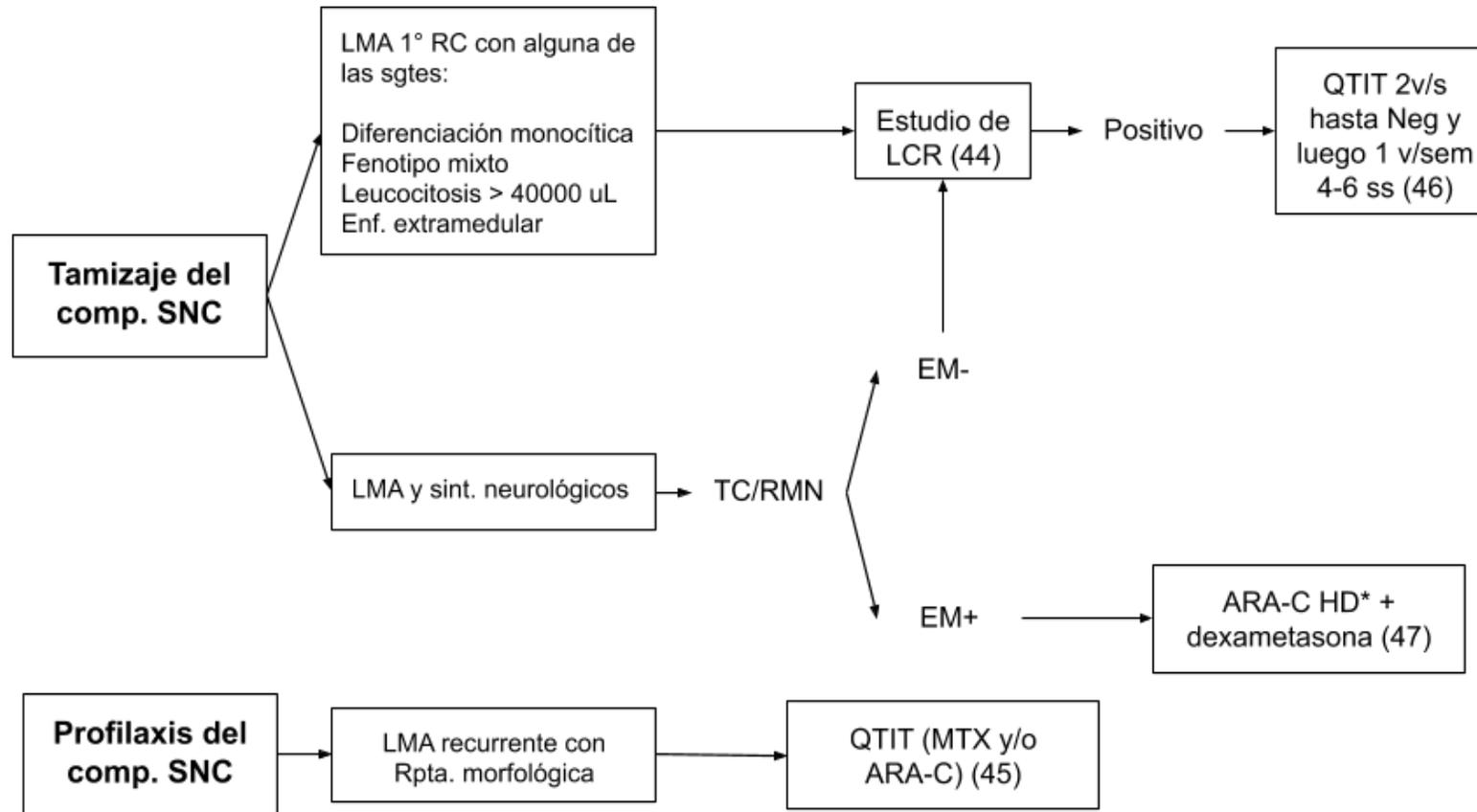
Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.5.2, sección B. i-iv. Páginas 46-54

**Algoritmo N° 3: Tratamiento de rescate en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recurrente o refractaria**

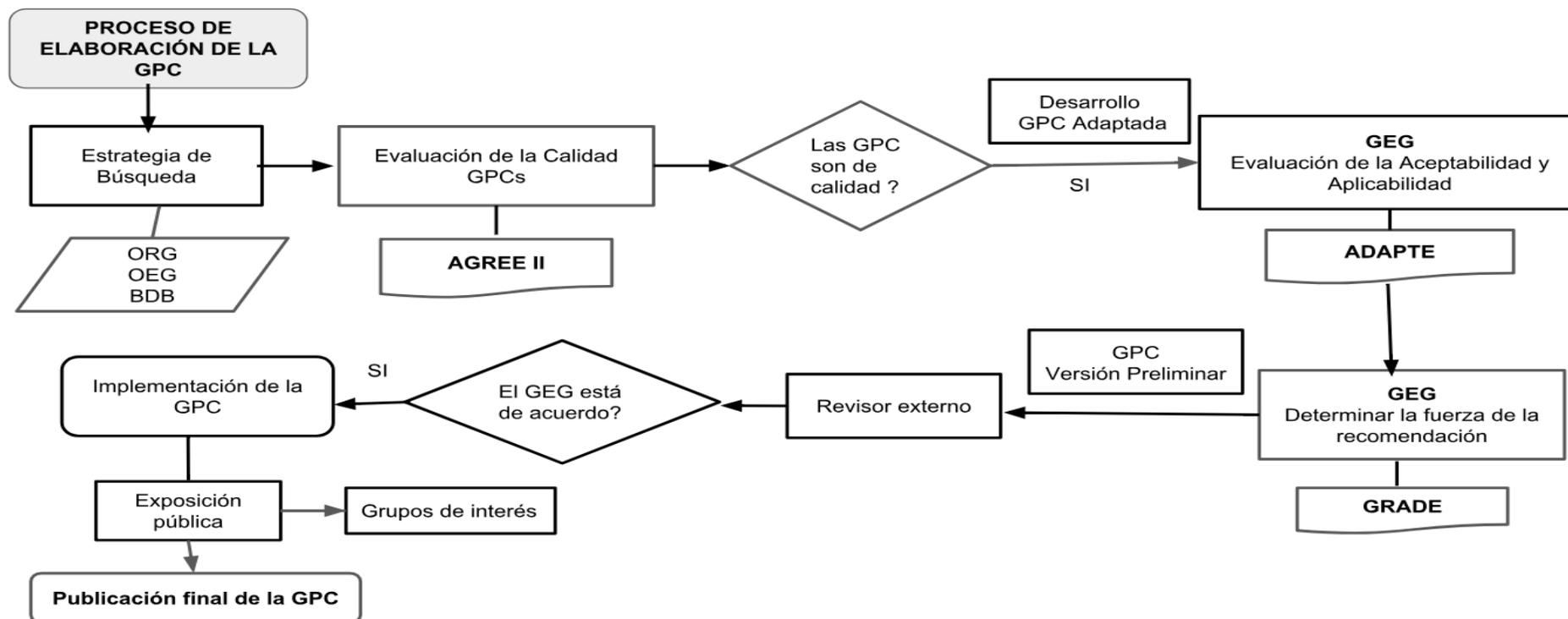


Todas las recomendaciones son “Débil a favor” a menos que se indique lo contrario.  
\*Considerar tratamiento con mismo esquema de inducción en recurrencias > 12 meses.  
Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.5.2, sección C. Páginas 55-59

**Algoritmo N° 4: Profilaxis y tratamiento del compromiso del sistema nervioso central**



Todas las recomendaciones son “Débil a favor” a menos que se indique lo contrario.  
 \*Tratamiento basado en ARA-C HD EV.  
 Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.5.2, sección D. Páginas 60-62



GPC: Guía de Práctica Clínica, GEG: Grupo elaborador de la guía, ORG: Organismos recopiladores de Guía, OEG: Organismos elaboradores, BDB: Base de datos biomédica, AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

## VIII. ANEXOS

### Anexo N° 1: Proceso de elaboración de la GPC oncosalud-Auna.

**Anexo N° 2: Guías identificadas en base de datos biomédicos y repositorios de guías de práctica clínica.**

Tipo de buscador	Fuente	Guías de Práctica Clínica
Bases de datos	Pubmed/Medline <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, Coutre SE, De Lima M, Fathi AT, Fiorella M, Foran JM, Hall AC, Jacoby M, Lancet J, LeBlanc TW, Mannis G, Marcucci G, Martin MG, Mims A, O'Donnell MR, Olin R, Peker D, Perl A, Pollyea DA, Pratz K, Prebet T, Ravandi F, Shami PJ, Stone RM, Strickland SA, Wieduwilt M, Gregory KM; OCN, Hammond L, Ogba N. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw.2019 Jun 1;17(6):721-749.</li> <li>2. Silla L, Dulley F, Saboya R, Kerbauy F, de Moraes Arantes A, Pezzi A, Gross LG, Paton E, Hamerschlak N. Brazilian guidelines on hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. Eur J Haematol. 2017 Feb;98(2):177-183.</li> <li>3. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD.. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291965/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291965/</a></li> <li>4. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2015. Bittencourt R, Bortolheiro TC, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M, Fagundes EM, Pagnano KB, Rego EM, Bernardo WM. Guidelines on the treatment of acute myeloid leukemia: Rev Bras Hematol Hemoter. 2016 Jan-Feb;38(1):58-74. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786761/pdf/main.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786761/pdf/main.pdf</a></li> </ol>
	Trip Database <a href="https://www.tripdatabase.com/">https://www.tripdatabase.com/</a>	- Ninguna

	<p>OID MEDLINE</p>	<p>1. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, Bhatt V, Bixby D, Blum W, Coutre SE, De Lima M, Fathi AT, Fiorella M, Foran JM, Gore SD, Hall AC, Kropf P, Lancet J, Maness LJ, Marcucci G, Martin MG, Moore JO, Olin R, Peker D, Pollyea DA, Pratz K, Ravandi F, Shami PJ, Stone RM, Strickland SA, Wang ES, Wieduwilt M, Gregory K, Ogba N. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J. Natl. Compr. Cancer Netw.</p>
	<p>ProQuest Central</p>	<p>1. Miyawaki S. JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues: leukemia 1. Acute myeloid leukemia (AML). Int J Hematol. 2017 Sep;106(3):310-325</p>
	<p>BVS <a href="https://bvsalud.org/">https://bvsalud.org/</a></p>	<p>1. Silla L, Dulley F, Saboya R, Kerbauy F, de Moraes Arantes A, Pezzi A, Gross LG, Paton E, Hamerschlak N. Brazilian guidelines on hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. Eur J Haematol. 2017 Feb;98(2):177-183</p>
	<p>SciELO - Scientific Electronic Library Online <a href="https://www.scielo.org/">https://www.scielo.org/</a></p>	<p>- Ninguna</p>
<p><b>Organismos elaboradores(OE )</b></p>	<p>The American Society of Hematology (ASH) <a href="https://www.hematology.org/">https://www.hematology.org/</a></p>	<p>1. Acute Myeloid Leukemia La Sociedad Americana de Hematología (ASH) está desarrollando nuevas guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en adultos mayores. La revisión sistemática de evidencia y el apoyo metodológico para estas guías están a cargo de la Universidad McMaster. La publicación de esta guía se espera que culmine el 2020.</p>
	<p>American Society of Clinical Oncology (ASCO) <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a></p>	<p>1. De Haas V, Ismaila N, Advani A, Arber DA, Dabney RS, Patel-Donnelly D, Kitlas E, Pieters R, Pui CH, Sweet K, Zhang L. 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 Jan 20;37(3):239-253. <a href="https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.18.01468">https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.18.01468</a></p>
	<p>- American College of Physicians <a href="https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines">https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines</a></p>	<p>- Ninguna</p>
	<p>Alberta Health Services <a href="https://www.albertahealthservices.ca">https://www.albertahealthservices.ca</a></p>	<p>1. Acute Myeloid Leukemia.Version 6. July 2019. <a href="https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-">https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-</a></p>

<b>Organismos elaboradores(OE)</b> )	<a href="http://a/info/cancerguidelines.aspx">a/info/cancerguidelines.aspx</a>	<a href="#">aml.pdf</a>
	British society for Haematology 2018 <a href="https://b-s-h.org.uk/guidelines/">https://b-s-h.org.uk/guidelines/</a>	- Ninguna
	Cancer Care Ontario. Program in evidence based care <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a>	1. Systemic Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML). Cancer Care Ontario. 28 Febrero 2019. <a href="https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/summary/pebc12-9s.pdf">https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/summary/pebc12-9s.pdf</a> .
	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), <a href="http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a> <a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/">http://www.cenetec.salud.gob.mx/</a>	- Ninguna
	Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica: Guías para la Práctica Clínica <a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au/">https://www.clinicalguidelines.gov.au/</a>	- Ninguna
	European Society Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guideline <a href="http://www.esmo.org/Guidelines">http://www.esmo.org/Guidelines</a>	1. Fenax P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C; ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3
	European Society of Surgical Oncology <a href="http://www.esso-surgeononline.org">www.esso-surgeononline.org</a>	- Ninguna
	IETSI – EsSalud <a href="http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm">http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm</a>	- Ninguna
	Ministerio de Salud de Colombia <a href="http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePa">http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePa</a>	1. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloides en población mayor de 18 años. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología. ESE - Colombia

<b>Organismos elaboradores(OE )</b>	<a href="ges/buscador_gpc.aspx">ges/buscador_gpc.aspx</a>	<a href="http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_Leucemia_Mayores_18a%C3%B1os/gpc_plantilla_gpc_completa.aspx">http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_Leucemia_Mayores_18a%C3%B1os/gpc_plantilla_gpc_completa.aspx</a>
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a>	1. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, Coutre SE, De Lima M, Fathi AT, Fiorella M, Foran JM, Hall AC, Jacoby M, Lancet J, LeBlanc TW, Mannis G, Marcucci G, Martin MG, Mims A, O'Donnell MR, Olin R, Peker D, Perl A, Pollyea DA, Pratz K, Prebet T, Ravandi F, Shami PJ, Stone RM, Strickland SA, Wieduwilt M, Gregory KM; OCN, Hammond L, Ogba N. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jun 1;17(6):721-749.
	National Institute for Clinical Excellence (NICE), <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	1. Haematological cancers: improving outcomes. NICE guideline. Published: 25 May 2016.
	London Cancer Alliance (LCA) <a href="http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/">http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/</a>	1. LCA Haemato-Oncology Clinical Guidelines Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 2: Acute Myeloid. April 2015 Leukaemia <a href="http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/111209/lca-acute-myeloid-leukaemia-clinical-guidelines-april-2015.pdf">http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/111209/lca-acute-myeloid-leukaemia-clinical-guidelines-april-2015.pdf</a>
	Organización Acceso New Zealand Guidelines Group <a href="https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26">https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26</a>	- Ninguna
	The Society of Surgical Oncology <a href="http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines">http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines</a>	- Ninguna
	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	- Ninguna

	<a href="https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html">https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html</a>	
	WHO <a href="http://www.who.int/publications/guidelines/en/">http://www.who.int/publications/guidelines/en/</a>	- Ninguna
<b>Organismos recopiladores (OR)</b>	Agency for Healthcare Research and Quality/National Guidelines Clearinghouse <a href="https://www.ahrq.gov/gam/index.html">https://www.ahrq.gov/gam/index.html</a> <a href="https://www.guideline.gov/">https://www.guideline.gov/</a>	- Ninguna
	Base internacional de guías GRADE (OMS/OPS) <a href="http://sites.bvsalud.org/biggg/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338">http://sites.bvsalud.org/biggg/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338</a>	1. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología. ESE - Colombia 2017.
<b>Organismos recopiladores (OR)</b>	CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines <a href="https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx">https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx</a>	- Ninguna
	Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica">http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica</a>	- Ninguna
	Guidelines International Network(GIN) <a href="http://www.g-i-n.net/">http://www.g-i-n.net/</a>	1. The management of acute myeloid leukaemia. Clinical Guidelines for the State of Qatar. Ministry of Public Health. December 2016. <a href="https://www.moph.gov.qa/health-strategies/Documents/Guidelines/Acute%20Myeloid%20leukemia.pdf">https://www.moph.gov.qa/health-strategies/Documents/Guidelines/Acute%20Myeloid%20leukemia.pdf</a>

**Anexo N° 3: Criterios de preselección de las Guías de Práctica Clínica de Leucemia Mieloide Aguda.**

CRITERIOS DE PRESELECCIÓN	GUÍAS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Año de publicación no mayor a 5 años.	SI									
Coincidencia con el tópico de estudio.	SI	SI	NO	SI						
Población objetivo similar.	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NA	SI	SI	SI
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NA	SI	SI	SI
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	SI	NA	NA	NO	NA	SI	NO	NA	SI	NA
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	SI	NA	NA	NA	NA	SI	NA	NA	SI	NA
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	NO	NA	SI	NA						
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?	SI	NA	SI							
<b>Aplica para evaluación mediante AGREE II</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>
NA: No aplica o No menciona										

CRITERIOS DE PRESELECCIÓN	GUÍAS						
	11	12	13	14	15	16	17
Año de publicación no mayor a 5 años.	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Coincidencia con el tópico de estudio.	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI
Población objetivo similar.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	NA	NO	NA	NA	SI	NA	SI
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	NA	NA	NA	NA	SI	NA	SI
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia	SI	SI	SI	SI	NA	SI	SI

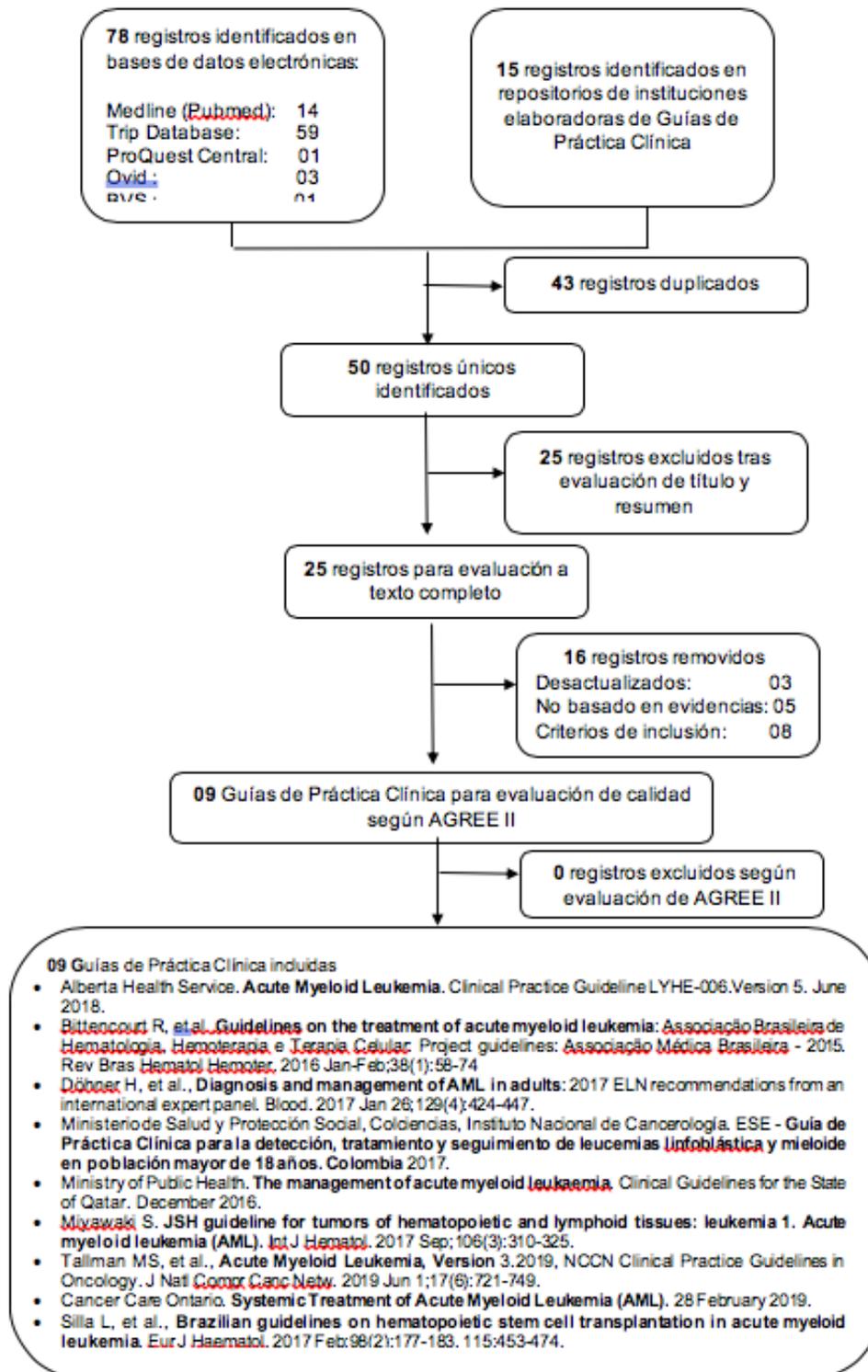
encontrada?							
<b>Aplica para evaluación mediante AGREE II</b>	<b>SI</b>	<b>N O</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>N O</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>
NA: No aplica o No menciona							

1. Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guideline Lyhe-006. Alberta Health Service. Version 6. July 2019.  
<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>
2. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Ezzell J, Foucar K, Hasserjian RP, Rizzo JD, Theil K, Wang SA, Smith AT, Rumble RB, Thomas NE, Vardiman JW.. Arch Pathol Lab Med. 2017 Oct;141(10):1342-1393.
3. Guidelines for the Diagnosis of Acute Leukemia. ASH-CAP. March-April 2017, Volume 14, Issue 2.  
<https://www.hematology.org/Thehematologist/Mini-Review/7120.aspx>
4. POGO MRD Working Group. Minimal Residual Disease and Childhood Leukemia: Standard of Care Recommendations From the Pediatric Oncology Group of Ontario MRD Working Group. Athale UH, Gibson PJ, Bradley NM, Malkin DM, Hitzler J; Pediatr Blood Cancer. 2016 Jun;63(6):973-82. doi: 10.1002/psc.25939. Epub 2016 Feb 23.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/psc.25939>
5. Acute myelogenous Leukaemia. Last updated: Nov 10, 2017. BMJ, 2017.
6. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2015. Bittencourt R, Bortolheiro TC, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M, Fagundes EM, Pagnano KB, Rego EM, Bernardo WM. Guidelines on the treatment of acute myeloid leukemia: Rev Bras Hematol Hemoter. 2016 Jan-Feb;38(1):58-74.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786761/pdf/main.pdf>
7. Guideline for Acute Myeloid Leukaemia in Children and Young Adults. Childhood Leukaemia Clinicians Network (CLCN). Children's Cancer and Leukaemia Group. February 2016.
8. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H,

- Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD.. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291965/>
9. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología. ESE - Colombia 2017.  
[http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_563/GPC\\_Leucemia\\_Mayores\\_18a%C3%B1os/gpc\\_plantilla\\_gpc\\_completa.aspx](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_Leucemia_Mayores_18a%C3%B1os/gpc_plantilla_gpc_completa.aspx)
  10. The management of acute myeloid leukaemia. Clinical Guidelines for the State of Qatar. Ministry of Public Health. December 2016.  
<https://www.moph.gov.qa/health-strategies/Documents/Guidelines/Acute%20Myeloid%20leukemia.pdf>
  11. JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues: leukemia 1. Acute myeloid leukemia (AML). Miyawaki S. Int J Hematol. 2017 Sep;106(3):310-325.  
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12185-017-2303-4>
  12. Haematological cancers: improving outcomes. NICE guideline. Published: 25 May 2016.
  13. Haemato-Oncology Clinical Guidelines. Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms. Part 2: Acute Myeloid Leukaemia. London Cancer Alliance. April 2015.  
<http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/111209/lca-acute-myeloid-leukaemia-clinical-guidelines-april-2015.pdf>
  14. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, Coutre SE, De Lima M, Fathi AT, Fiorella M, Foran JM, Hall AC, Jacoby M, Lancet J, LeBlanc TW, Mannis G, Marcucci G, Martin MG, Mims A, O'Donnell MR, Olin R, Peker D, Perl A, Pollyea DA, Pratz K, Prebet T, Ravandi F, Shami PJ, Stone RM, Strickland SA, Wieduwilt M, Gregory KM; OCN, Hammond L, Ogba N. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jun 1;17(6):721-749.  
<https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/6/article-p721.xml>
  15. Systemic Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML). Cancer Care Ontario. 28 Febrero 2019.  
<https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/summary/pebc12-9s.pdf>.
  16. Guidelines for the Management of Acute Myeloid Leukaemia in Adults (AML). Version 3.0.Doc. August 2014. Pan Birmingham Cáncer Network.  
<https://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/CancerPbAcuteMyeloidLeukaemia.pdf>
  17. Brazilian guidelines on hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. Silla L,

Dulley F, Saboya R, Kerbauy F, de Moraes Arantes A, Pezzi A, Gross LG, Paton E, Hamerschlak N.  
Eur J Haematol. 2017 Feb;98(2):177-183, 115:453-474.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ejh.12808>

**Anexo N° 4: Flujograma de selección de GPC de Leucemia Mieloide Aguda.**



Anexo N° 5: Recomendaciones observadas

luego de aplicar el ADAPTE.

El ADAPTE es una herramienta que permite evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de una recomendación en el contexto local. Los expertos evaluaron las recomendaciones a través de 4 ítems; colocando sí, no o dudoso según su apreciación. Las recomendaciones consideradas como dudoso o no en los ítems del 1 al 3 y como sí en el ítem 4, se presentaron a discusión con el fin de lograr un consenso formal y decidir si se modifica, mantiene o elimina la recomendación.

N° R	RECOMENDACIÓN OBSERVADA	N° ITEM(s) OBSERVADO(s)	RECOMENDACIÓN FINAL
7.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con enfermedad residual significativa sin médula ósea hipocelular en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se recomienda</b> Citarabina 1.5-3 g/m2 cada 12h por 6 días como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda &lt; 60 años con citorreducción &lt; 50% de blastos en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se recomienda</b> Citarabina 1.5-3 g/m2 cada 12h por 6 días como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo con el tratamiento propuesto en la recomendación, la modificación consistió en precisar estado de enfermedad en la evaluación del AMO del día 14-21 de la inducción.</p> <p>El segundo ciclo de inducción, según la evidencia presentada se realiza en todos los pacientes que no hayan obtenido RC o RCi, la metodología de los estudios no mencionan algún tipo citorreducción de blastos específica, sólo los criterios que RC o RCi (1). Sin embargo, la GPC NCCN si precisa diferentes abordajes para el segundo ciclo inducción de acuerdo al tipo citorreducción (citorreducción significativa, enfermedad residual significativa).</p> <p>Los expertos mencionaron y consensuaron que consideran enfermedad residual significativa a una disminución &lt; 50% de blastos en la médula del día 14 respecto la del diagnóstico, lo cual según los criterios de respuesta la ELN sería considerado una respuesta menor a la parcial (2).</p>
10.	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con enfermedad residual significativa sin médula ósea hipocelular en	1	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p>

	<p>el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se recomienda</b> dosis estándar de Citarabina y Daunorrubicina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>		<p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda &lt; 60 años con citorreducción &gt; 50% o blastos entre 5%-25% en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se recomienda</b> dosis estándar de Citarabina y Daunorrubicina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo con el tratamiento propuesto en la recomendación, la modificación consistió en precisar estado de enfermedad en la evaluación del AMO del día 14-21 de la inducción.</p> <p>El segundo ciclo de inducción, según la evidencia presentada se realiza en todos los pacientes que no hayan obtenido RC o RCi, la metodología de los estudios no mencionan algún tipo citorreducción de blastos específica, sólo los criterios que RC o RCi (1). Sin embargo, la GPC NCCN si precisa diferentes abordajes para el segundo ciclo inducción de acuerdo al tipo citorreducción (citorreducción significativa, enfermedad residual significativa).</p> <p>Los expertos mencionaron y consensuaron que consideran enfermedad residual significativa a una disminución &lt; 50% de blastos en la médula del día 14 respecto la del diagnóstico, lo cual según los criterios de respuesta la ELN sería considerado una respuesta menor a la parcial (2)</p>
11.	<p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda &lt; 60 años con enfermedad residual significativa sin médula ósea hipocelular en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se recomienda</b> dosis estándar de Citarabina y Idarrubicina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	1	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda &lt; 60 años con citorreducción &gt; 50% o blastos entre 5%-25% en el AMO del día 14-21 de la terapia inducción, <b>se recomienda</b> dosis estándar de Citarabina e Idarrubicina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GPC Qatar)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo con el tratamiento propuesto en la recomendación, la modificación consistió en precisar estado de enfermedad en la evaluación del AMO del día 14-21 de la inducción.</p> <p>El segundo ciclo de inducción, según la evidencia presentada se realiza en todos los pacientes que no hayan obtenido RC o RCi, la</p>

			<p>metodología de los estudios no mencionan algún tipo citorreducción de blastos específica, sólo los criterios que RC o RCi (1). Sin embargo, la GPC NCCN si precisa diferentes abordajes para el segundo ciclo inducción de acuerdo al tipo citorreducción (citorreducción significativa, enfermedad residual significativa).</p> <p>Los expertos mencionaron y consensuaron que consideran enfermedad residual significativa a una disminución &lt; 50% de blastos en la médula del día 14 respecto la del diagnóstico, lo cual según los criterios de respuesta la ELN sería considerado una respuesta menor a la parcial (2)</p>
15.	<p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda &lt; 60 años de riesgo intermedio y alto con respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción, <b>se recomienda</b> Consolidación dosis altas de Citarabina 1.5 - 3 g/m2 los días 1, 3 y 5 por 3-4 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	1	<p><b>Se mantiene la recomendación</b></p> <p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda &lt; 60 años de riesgo intermedio y alto con respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción sin donante compatible, <b>se recomienda</b> Consolidación con dosis altas de Citarabina 1.5 - 3 g/m2 cada 12h los días 1, 3 y 5 por 3-4 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos mencionaron que hay evidencia suficiente para mantener la recomendación de consolidar con dosis intermedias a altas a los pacientes con LMA de riesgo intermedio alto, siempre y cuando <b>NO CUENTEN CON DONANTE RELACIONADO COMPATIBLE</b> para proceder a TPH alogénico.</p>

Items: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.

RECOMENDACIONES ELIMINADAS	N° ITEM(s) OBSERVADO(s)	RECOMENDACIÓN FINAL
----------------------------	-------------------------	---------------------

<p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de riesgo intermedio o alto &lt; 60 años, <b>se recomienda</b> inducción con Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> EV días 2-6, altas dosis de Citarabina 2g/m<sup>2</sup> en 4 horas con Idarrubicina 8 mg/m<sup>2</sup> EV días 4-6 y FEC días 1-7 como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b></p>	<p>1</p>	<p><b>Se elimina la recomendación.</b></p> <p>FLAG-IDA no es un tratamiento de inducción estándar, es considerado CATEGORÍA 2B por la NCCN debido a que la evidencia que lo sustenta es principalmente de estudios retrospectivos, los que han mostrado un beneficio en tasa de respuestas en pacientes con LMA nuevos para tratamiento de alto riesgo (3). Una limitante de uso es que no ha sido comparado prospectivamente con el estándar de tratamiento en base a Citarabina y Antraciclina y su tasa considerable complicaciones.</p>
<p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda &lt; 60 años de riesgo intermedio y alto con respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción, <b>no se recomienda</b> TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Recomendación, GPC Colombia)</b></p>	<p>1</p>	<p><b>Se elimina la recomendación.</b></p> <p>Los expertos decidieron retirar esta recomendación, debido a que la evidencia del TPH autólogo para los riesgos intermedios aún es limitada y como se mostró en un metanálisis que comparó el beneficio del TPH autólogo vs alogénico en pacientes con LMA de riesgo intermedio, el TPH alogénico ha mostrado mejores resultados en SLR, SG y mortalidad relacionada a tratamiento. Sin embargo, cuando se realizó la comparación entre el TPH alogénico de hermano compatible, donante no relacionado compatible y TPH autólogo, se evidenció que solo el TPH alogénico de hermano compatible fue superior al TPH autólogo en los diferentes objetivos. Por lo que, la conclusión de este estudio menciona que el TPH autólogo puede resultar una alternativa de tratamiento pacientes sin donantes hermano compatible (4),</p>
<p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda &lt; 60 años de riesgo intermedio con expresión CD 33 positiva y respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción, <b>se recomienda</b> Consolidación con dosis altas de Citarabina 1 g/m<sup>2</sup>/12h días 1-4, Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> día 1 (ciclo 1) o días 1-2 (ciclo 2) y Gemtuzumab Ozogamicin 3 mg/m<sup>2</sup> día 1 por 2 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>1, 2, 3 y 4</p>	<p><b>Se elimina la recomendación.</b></p> <p>No existe evidencia que sustente el uso del esquema de consolidación señalado en pacientes menores de 60 años. El esquema en mención se ha evaluado en el estudio ALFA-0701 (5) en pacientes predominantemente mayores de 60 años. mayores tasas de toxicidad hematológica y no hematológica (principalmente hepática) en el grupo de pacientes que recibió consolidación con quimioterapia (Citarabina y Daunorrubicina) asociada a Gemtuzumab en comparación a los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Inaccesibilidad del Gemtuzumab por no encontrarse en nuestro</p>

		petitorio institucional.
En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con expresión de CD 33 positivo no aptos a terapia intensa, <b>se recomienda</b> inducción con Gemtuzumab Ozogamicin como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<p><b>Se elimina la recomendación.</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo en eliminar esta recomendación, debido a que la eficacia de Gemtuzumab monoterapia como terapia de inducción muestra una mejora en la sobrevida global marginal (4.9 m vs 3.6 m) y tasas de respuesta bajas (27%), ello evidenciado en el estudio GIMENA AML-19 (6).</p> <p>Consideran que tasas similares de respuesta y con mejor perfil de toxicidad pueden conseguirse con otros tipos de tratamiento paliativos o de soporte para este grupo de población no candidatos a terapia intensa.</p>
En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con mutación IDH1/IDH2 no aptos a terapia intensa, <b>se recomienda</b> inducción con Azacitidina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1, 2, 3 y 4	<p><b>Se elimina la recomendación.</b></p> <p>Evidencia insuficiente.</p> <p>El estudio de (7) analizó los subgrupos de pacientes, según el perfil de mutaciones, que participaron en el estudio fase III AZA-AML-001 (que comparó Azacitidina versus un régimen convencional) (8), y concluyó que no existe un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida global en el subgrupo de pacientes con mutación IDH2.</p> <p>La serie de casos retrospectiva de (9) no encontró un beneficio significativo en respuesta ni en sobrevida global en los pacientes <math>\geq</math> 60 años con mutación IDH1/IDH2 que recibieron Azacitidina.</p>
En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años de riesgo bajo con respuesta completa a la terapia inducción intensa, <b>se recomienda</b> dosis intermedia de Citarabina 0.5-1 g/m <sup>2</sup> /12h días 1-3 por 2 - 3 ciclos como una opción de manejo. <b>(Recomendación, ELN)</b>	1	<p><b>Se elimina la recomendación.</b></p> <p>Los expertos consideran que la dosis de Citarabina de 0.5-1 g/m<sup>2</sup>/12h por 3 días no tiene evidencia suficiente en el escenario de consolidación de pacientes <math>\geq</math> 60 años con. La evidencia encontrada es referente a las dosis intermedia de 2g/m<sup>2</sup>; por lo que, se decidió eliminarla del listado de recomendaciones.</p>
En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda $\geq$ 60 años con	1	<b>Se elimina la recomendación.</b>

<p>respuesta completa a la terapia inducción intensa, <b>se recomienda</b> Citarabina 1 g/m<sup>2</sup>/12h días 1-4 con Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> día 1 (1° ciclo) o días 1-2 (2° ciclo) y Gemtuzumab ozogamicina 3 mg/m<sup>2</sup> día 1 por 2 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>		<p>Los expertos consideran que se trata de un esquema muy tóxico para este grupo de pacientes. El esquema se ha evaluado en el estudio fase III ALFA-0701 (5) en pacientes predominantemente mayores de 60 años. Dicho estudio encontró mayores tasas de toxicidad hematológica y no hematológica (principalmente hepática) en el grupo de pacientes que recibió consolidación con quimioterapia (Citarabina y Daunorrubicina) asociada a Gemtuzumab en comparación al grupo de pacientes que recibió quimioterapia sola.</p>
<p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años con respuesta completa a la terapia inducción no intensa, <b>se recomienda</b> continuar con Gemtuzumab ozogamicin 2mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 4 semanas hasta 8 cursos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>1</p>	<p><b>Se elimina la recomendación.</b></p> <p>Esta recomendación se basa principalmente del estudio GIMENA AML-19, donde los pacientes luego de la la terapia de inducción con Gemtuzumab monoterapia continuaban con dosis menores la droga hasta por 8 cursos.</p> <p>Los expertos decidieron eliminar esta esta recomendación, ya que, no estuvieron de acuerdo en brindar esta droga en la terapia de inducción por la ventaja marginal mostrada en el estudio Fase III GIMENA AML-19.</p>
<p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años con respuesta completa a la terapia inducción intensa, <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>1</p>	<p><b>Se elimina la recomendación.</b></p> <p>Evidencia insuficiente.</p> <p>Los expertos consideran que existen opciones terapéuticas para el escenario de consolidación en pacientes ≥ 60 años que otorgan mayor beneficio que la observación. El estudio fase III Hovon 43 (10) comparó Gemtuzumab versus observación en la fase de consolidación de pacientes con LMA ≥ 60 años. Dicho estudio encontró un beneficio, aunque no significativo, de Gemtuzumab sobre la observación en SG (28% versus 21%, p = 0.52) y SLE (17% versus 16%, p = 0.40) a los 5 años.</p>
<p>En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda CD 33 positiva recurrente no aptos a quimioterapia intensa, <b>se recomienda</b></p>	<p>1</p>	<p><b>Se elimina la recomendación.</b></p>

<p>Gemtuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>		<p>Nivel de evidencia insuficiente.</p> <p>El estudio prospectivo del grupo ALFA de (11) evaluó al Gemtuzumab como terapia de reinducción en pacientes con LMA en recaída. Dicho estudio sólo contó con 57 pacientes en un sólo brazo de tratamiento. Se obtuvo una SG media de 8.4 meses (8.3 meses en &lt; 60 años y 8.9 meses en &gt; 60 años, p = 0.15) y una supervivida libre de recaída (SLR) media de 11 meses (11.6 meses en pacientes con RC y 8.6 meses en pacientes con RC y recuperación hematológica incompleta, p = 0.58). Así mismo se observó una incidencia de eventos adversos importante, superior a la de otros esquemas de reinducción.</p>
<p>Items: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.</p>		

1. [Bassan R, Intermesoli T, Masciulli A, Pavoni C, Boschini C, Gianfaldoni G, et al. Randomized trial comparing standard vs sequential high-dose chemotherapy for inducing early CR in adult AML \[Internet\]. Vol. 3, Blood Advances. 2019. p. 1103–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026625](http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026625)
2. [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 Jan 26;129\(4\):424–47.](#)
3. [Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, Cullis JO, Czepulkowski B, Rassam SM, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin \(FLAG-IDA\) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 1997 Dec;99\(4\):939–44.](#)
4. [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 Feb 26;141\(3\):164–75.](#)
5. [Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia \(ALFA-0701\): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012 Apr;379\(9825\):1508–16.](#)
6. [Amadori S, Suciú S, Selleslag D, Aversa F, Gaidano G, Musso M, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. J Clin Oncol. 2016 Mar 20;34\(9\):972–9.](#)

7. Döhner H, Dolnik A, Tang L, Seymour JF, Minden MD, Stone RM, et al. Cytogenetics and gene mutations influence survival in older patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or conventional care. Leukemia. 2018 Dec;32(12):2546–57.
8. Seymour JF, Buckstein R, Santini V, Döhner H, Stone RM, Minden MD, et al. Efficacy and Safety of Azacitidine (AZA) Versus Conventional Care Regimens (CCR) in Patients Aged ≥75 Years with Acute Myeloid Leukemia (AML) in the Phase 3 AZA-AML-001 Study. Blood. 2016 Dec 2;128(22):2818–2818.
9. Benton CB, Ravandi F, Andreeff M, Kadia T, Ruvolo V, Qiu P, et al. Case series of patients with acute myeloid leukemia receiving hypomethylation therapy and retrospectively found to have IDH1 or IDH2 mutations. Leuk Lymphoma. 2014 Jun;55(6):1431–4.
10. Löwenberg B, Beck J, Graux C, van Putten W, Schouten HC, Verdonck LF, et al. Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. Blood. 2010 Apr 1;115(13):2586–91.
11. Taksin A-L, Legrand O, Raffoux E, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. Leukemia. 2007 Jan;21(1):66–71.

**Anexo N° 6: Encuesta dirigida a los grupos de interés.**

**Estimado (a) Médico:**

Oncosalud - Auna está interesado en saber su opinión acerca de las *Guías de Práctica Clínica (GPCs)* en nuestras sedes, por lo que agradece responda brevemente estas preguntas generales y el comentario adicional:

¿Cree usted que la GPC aporta información útil y relevante para el contexto asistencial?

-----  
-----  
-----  
-----

¿Considera que las recomendaciones de la GPC son claras, prácticas y redactadas sin ambigüedades?

-----  
-----  
-----  
-----

**Comentarios adicionales**

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica.

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

**Anexo N° 7: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones.**

**INDICADOR N° 1**

Nombre del indicador	Tratamiento de inducción en pacientes con LMA < 60 años
Recomendación N° 1 y 2	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de cualquier riesgo, <b>se recomienda</b> inducción con Citarabina 100-200 mg/m <sup>2</sup> en infusión continua por 7 días e Idarrubicina o Daunorrubicina por 3 días como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC Ontario) (Recomendación, ELN) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de cualquier riesgo expuestos a tratamiento de inducción con Citarabina 100-200 mg/m}^2 \text{ en infusión continua por 7 días e Idarrubicina o Daunorrubicina por 3 días.}}{\text{Número de pacientes con diagnóstico reciente de LMA < 60 años de cualquier riesgo.}} \times 100$
Explicación del término	La categorización de riesgo en LMA es realizada desde el momento del diagnóstico y es basado en la evaluación citogenética propuesto por European LeukemiaNet.
Población	Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años de reciente diagnóstico o que no han recibido tratamiento previo para LMA.
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica y esquema de tratamiento.
Comentario	Este indicador busca evaluar el uso del tratamiento de inducción con más evidencia científica. La calidad de la evidencia es alta para mencionar que la dosis estándar de citarabina asociado a los antraciclinas mencionados son el estándar de tratamiento de inducción en LMA.

**INDICADOR N° 2**

Nombre del indicador	Tratamiento de consolidación en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años
Recomendación N° 12	En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con translocación CBF sin mutación KIT o de bajo riesgo y respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción, <b>se recomienda</b> consolidación con dosis altas de Citarabina 3 g/m <sup>2</sup> /12h los días 1, 3 y 5 por 3 - 4 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC Ontario) (Recomendación, GPC Colombia) (Recomendación, GPC Qatar)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con translocación CBF sin mutación KIT o de bajo riesgo con tratamiento de consolidación con dosis altas de Citarabina.}}{\text{Número de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con translocación CBF sin mutación KIT o de bajo riesgo y respuesta completa en el AMO del día 21-28 de la terapia de inducción}} \times 100$

Explicación del término	La categorización de riesgo en LMA es realizada desde el momento del diagnóstico y es basado en la evaluación citogenética propuesto por European LeukemiaNet.
Población	Leucemia Mieloide Aguda < 60 años con translocación CBF sin mutación KIT o de bajo riesgo
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica y/o esquema de tratamiento.
Comentario	Se consideran dosis altas de Citarabina aquellas mayores de 1.5 g/m <sup>2</sup> .

**Anexo N° 8: Panel de actualización de la  
GPC Leucemia Mieloide Aguda.**

<b>Miembros</b>	<b>Función</b>
1. Dra. Cindy Alcarraz M.	Coordinador logístico
2. Dr. César Samanez F.	Colaborador experto - Oncología
3. Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Colaborador experto - Radioterapia oncológica

**Anexo N° 9: Encuesta a pacientes sobre  
la Guía de Práctica Clínica**

Pregunta N° 1:	¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?
SI	(16/21) 77%
NO	(1/21) 4%
NO SE	(4/21) 19%

Pregunta N° 2:	¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
Sustento científico para el tratamiento.	(8/31) 26%
Que tenga las mejores opciones de tratamiento.	(13/31) 42%
Los efectos adversos de los tratamientos.	(3/31) 9%
Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.	(13/31) 23%

Pregunta N° 3:	¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?
- Recomendaciones puntuales	
- Información sobre medidas preventivas	
- Recomendaciones sobre cuidado post operatorio	
- Definir los tipos de coberturas	

**Anexo N° 10: Formulario para la revisión externa dirigido al experto.**

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ONCOSALUD, AUNA**

Nombre del revisor externo/a: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

El revisor externo a través de este formulario evaluará:

**A. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA**

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

**B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA**

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tiene respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si la información vertida es adecuada, útil y suficiente.

**C. ASPECTOS FORMALES**

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional de la salud es correcto y claro.

Estimado revisor coloque una (X) según su criterio de evaluación en las siguientes preguntas:

1. ¿Están descritos específicamente los objetivos globales de la guía?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

4. ¿Las recomendaciones son específicas y están redactadas sin ambigüedades?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científica que las apoya?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

6. Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:**

**COMENTARIOS POR ÁREAS:**

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios específicos que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que se mencionan. Si no está de acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor aporte los estudios que podrían modificarla.

1. Introducción

2. Alcance y objetivos

3. Metodología

4. Tema: Primera línea de tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda < 60 años.

5. Tema: Primera línea de tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ≥ 60 años.

6. Tema: Tratamiento de rescate en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recurrente o refractario.

7. Tema: Profilaxis y tratamiento del compromiso del sistema nervioso central.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NORMA TÉCNICA DE SALUD PARA LA ELABORACIÓN Y USO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL MINISTERIO DE SALUD [Internet]. Ministerio de Salud - Perú; 2015 [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/calidad/?op=36#Documentos%20y%20Normas>
2. PLAN DE ELABORACIÓN DE GPC - Google Drive [Internet]. [cited 2018 Nov 22]. Available from: <https://drive.google.com/drive/folders/1GNy441axFAXmHndkQil7CBbwGSIHhNmb>
3. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
4. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Colombia. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Colombia}. 2017;
5. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence [Internet]. Vol. 64, Journal of Clinical Epidemiology. 2011. p. 401–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
6. Ontario government's. Program in Evidence-Based Care [Internet]. Cancer Care Ontario. 2012 [cited 2018 Nov 23]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/CCOPEBCHandbook.pdf>
7. Alberta Health Services. Acute Myeloid Leukemia [Internet]. Acute Myeloid Leukemia. 2018 [cited 2019 Jul 1]. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>
8. B Cell Lymphomas [Internet]. NCCN. 2018 [cited 2018 Dec 10]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
9. Ministry of Public Health. The management of acute myeloid leukaemia - Clinical Guidelines for the State of Qatar [Internet]. Ministry of Public Health; 2019. Available from: <https://www.moph.gov.qa/health-strategies/Documents/Guidelines/Acute%20Myeloid%20leukemia.pdf>
10. Website [Internet]. [cited 2019 Jul 29]. Available from: Centre for Evidence Based Medicine. Oxford: University of Oxford; 2011. Available from: <http://www.cebm.net> [cited 21.11.12] [Internet].
11. de Salud-Chile M. Manual Metodológico Desarrollo de Guías de Práctica Clínica [Internet]. 2014. Available from: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Manual-metodologico-GPC-151014.pdf>
12. Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? BMJ. 2001 Jul 21;323(7305):155–7.
13. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G, et al. Acute

myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 10;2:16010.

14. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J*. 2016 Jul 1;6(7):e441.
15. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2018 Aug;392(10147):593–606.
16. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2099–107.
17. Boddu P, Kantarjian HM, Garcia-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 Jul 25;1(17):1312–23.
18. Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008 Aug;35(4):418–29.
19. Takahashi S. Downstream molecular pathways of FLT3 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia: biology and therapeutic implications. *J Hematol Oncol*. 2011 Apr 1;4:13.
20. Steffen B, Müller-Tidow C, Schwäble J, Berdel WE, Serve H. The molecular pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Nov;56(2):195–221.
21. El Fakih R, Rasheed W, Hawsawi Y, Alsermani M, Hassanein M. Targeting FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Cells* [Internet]. 2018 Jan 8;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells7010004>
22. Wouters BJ, Delwel R. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):42–52.
23. Zhang L, McGraw KL, Sallman DA, List AF. The role of p53 in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: molecular aspects and clinical implications. *Leuk Lymphoma*. 2017 Aug;58(8):1777–90.
24. Cassier PA, Castets M, Belhabri A, Vey N. Targeting apoptosis in acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer*. 2017 Oct 10;117(8):1089–98.
25. Wallace JA, O'Connell RM. MicroRNAs and acute myeloid leukemia: therapeutic implications and emerging concepts. *Blood*. 2017 Sep 14;130(11):1290–301.
26. Blau O. Bone marrow stromal cells in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Front Biosci*. 2014;19(1):171.
27. Colmone A, Amorim M, Pontier AL, Wang S, Jablonski E, Sipkins DA. Leukemic cells create bone marrow niches that disrupt the behavior of normal hematopoietic progenitor cells. *Science*. 2008 Dec 19;322(5909):1861–5.
28. Li L, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res*. 2006 May 1;66(9):4553–7.
29. Behrmann L, Wellbrock J, Fiedler W. Acute Myeloid Leukemia and the Bone Marrow Niche-Take a Closer Look. *Front Oncol*. 2018 Oct 12;8:444.

30. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *The Lancet Haematology*. 2018 Jan;5(1):e14–24.
31. Poynter JN, Richardson M, Roesler M, Blair CK, Hirsch B, Nguyen P, et al. Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study. *Int J Cancer*. 2017 Jan 1;140(1):23–33.
32. 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 Jan 26;129(4):424–47.
33. Szymańska K, Park S. Acute Myelogenous Leukemia: Diagnosis and Treatment. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2018.
34. 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. *Cancer*. 2012 Jan 1;118(1):112–7.
35. Cheng C-L, Li C-C, Hou H-A, Fang W-Q, Chang C-H, Lin C-T, et al. Risk factors and clinical outcomes of acute myeloid leukaemia with central nervous system involvement in adults. *BMC Cancer*. 2015 May 2;15:344.
36. Alakel N, Stölzel 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 Mar 29;9:97–102.
37. Solh M, Solomon S, Morris L, Holland K, Bashey A. Extramedullary acute myelogenous leukemia. *Blood Rev*. 2016 Sep;30(5):333–9.
38. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011 Oct 6;118(14):3785–93.
39. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2006 Dec;47(12):2527–41.
40. Kim HS, Choi MJ, Kim H-O, Park YM. Leukemia cutis limited to the needle puncture sites. *J Dermatol*. 2010 Apr;37(4):393–5.
41. Yoshihara S, Ando T, Ogawa H. Extramedullary relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an easily overlooked but significant pattern of relapse. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Dec;18(12):1800–7.
42. Arber DA. Acute Myeloid Leukemia. In: Hsi ED, editor. *Hematopathology*. Elsevier; 2019. p. 429–66.e5.
43. Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J. BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. *Ann Hematol*. 2016 Aug;95(8):1211–21.
44. 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 May 19;127(20):2391–405.
45. Hasserjian RP. Erythroleukemia and Its Differential Diagnosis. *Surg Pathol Clin*.

2013 Dec;6(4):641–59.

46. 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 Jan 21;115(3):453–74.
47. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jun 1;17(6):721–49.
48. Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez MA, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Mendoza-García E, et al. Morphology of leukaemias. *Rev Med Hosp Gen*. 2016 Apr;79(2):107–13.
49. Lee D-Y, Kim SK, Kim M, Hwang KJ, Kim SH. Fertility preservation for patients with hematologic malignancies: The Korean Society for Fertility Preservation clinical guidelines [Internet]. Vol. 44, *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2017. p. 187. Available from: <http://dx.doi.org/10.5653/cerm.2017.44.4.187>
50. Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD008018.
51. Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM, Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol*. 1988 Mar;6(3):495–8.
52. Haemato-oncology guidelines. Available from: <http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/111209/lca-acute-myeloid-leukaemia-clinical-guidelines-april-2015.pdf>
53. Bittencourt R, Bortolheiro TC, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M, Fagundes EM, Pagnano KBB, Rego EM, et al. Guidelines on the treatment of acute myeloid leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular [Internet]. Vol. 38, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2016. p. 58–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.01.001>
54. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937–51.
55. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, Flaum MA, Bartolucci AA, Omura GA, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol*. 1992 Jul;10(7):1103–11.
56. Wang J, Yang Y-G, Zhou M, Xu J-Y, Zhang Q-G, Zhou R-F, et al. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *PLoS One*. 2013 Apr 5;8(4):e60699.
57. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, Stasi R, Petti M-C, Meloni G, et al. Daunorubicin

versus mitoxantrone versus idarubicin

as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5397–403.

58. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1249–59.
59. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015 Jun 18;125(25):3878–85.
60. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):369–77.
61. Hills RK, 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 leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):986–96.
62. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrz-Krzemien S, Kuliczowski K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2441–8.
63. 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 Oct 15;88(8):2841–51.
64. Willemze R, Suciú S, Meloni G, Labar B, Marie J-P, Halkes CJM, 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 Jan 20;32(3):219–28.
65. Baer MR, Christiansen NP, Frankel SR, Brunetto VL, Mrózek K, Bloomfield CD, et al. High-dose cytarabine, idarubicin, and granulocyte colony-stimulating factor remission induction therapy for previously untreated de novo and secondary adult acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 1993 Dec;20(6 Suppl 8):6–12.
66. Bassan R, Intermesoli T, Masciulli A, Pavoni C, Boschini C, Gianfaldoni G, et al. Randomized trial comparing standard vs sequential high-dose chemotherapy for inducing early CR in adult AML. *Blood Adv*. 2019 Apr 9;3(7):1103–17.
67. Lee J-H, Joo Y-D, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011 Oct 6;118(14):3832–41.
68. Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, Lazarus HM, Litzow MR, Wiernik PH, et al. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis [Internet]. Vol. 116, *Cancer*. 2010. p. 5012–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25263>

69. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011 Feb 24;117(8):2358–65.
70. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):896–903.
71. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res*. 1998 Sep 15;58(18):4173–9.
72. for the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, Jaramillo S, Benner A, Krauter J, Martin H, Kindler T, et al. Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2017 May 26;7(5):e564–e564.
73. Schaich M, Röllig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B, et al. Cytarabine dose of 36 g/m<sup>2</sup> compared with 12 g/m<sup>2</sup> within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 1;29(19):2696–702.
74. Li W, Gong X, Sun M, Zhao X, Gong B, Wei H, et al. High-dose cytarabine in acute myeloid leukemia treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Oct 9;9(10):e110153.
75. Wu D, Duan C, Chen L, Chen S. Efficacy and safety of different doses of cytarabine in consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia patients: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Aug 25;7(1):9509.
76. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1508–16.
77. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019 Jan;104(1):113–9.
78. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 10;30(32):3924–31.
79. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, Pyngolil R, Komrokji RS, Lancet JE, et al. Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2013 Nov;163(3):315–25.
80. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1235–48.

81. 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 Jan 3;133(1):7–17.
82. Wei AH, Strickland SA Jr, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1277–84.
83. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):562–9.
84. 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 Mar 15;109(6):1114–24.
85. Harousseau J-L, Martinelli G, Jędrzejczak WW, Brandwein JM, Bordessoule D, Masszi T, et al. A randomized phase 3 study of tipifarnib compared with best supportive care, including hydroxyurea, in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients 70 years or older. *Blood*. 2009 Aug 6;114(6):1166–73.
86. Ohanian M, Garcia-Manero G, Levis M, Jabbour E, Daver N, Borthakur G, et al. Sorafenib Combined with 5-azacytidine in Older Patients with Untreated FLT3-ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Am J Hematol*. 2018 Sep;93(9):1136–41.
87. Anderson JE, Kopecky KJ, Willman CL, Head D, O'Donnell MR, Luthardt FW, et al. Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 2002 Dec 1;100(12):3869–76.
88. Röllig C, Kramer M, Gabrecht M, Hänel M, Herbst R, Kaiser U, et al. Intermediate-dose cytarabine plus mitoxantrone versus standard-dose cytarabine plus daunorubicin for acute myeloid leukemia in elderly patients. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):973–8.
89. Herr A-L, Labopin M, Blaise D, Milpied N, Potter M, Michallet M, et al. HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning compared to autologous peripheral blood stem cell transplantation for elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):129–35.
90. Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5129–35.
91. Sperr WR, Piribauer M, Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer-Scherrer R, Schwarzinger I, et al. A novel effective and safe consolidation for patients over 60

years with acute myeloid leukemia:  
intermediate dose cytarabine (2 x 1 g/m<sup>2</sup> on days 1, 3, and 5). *Clin Cancer Res.* 2004 Jun 15;10(12 Pt 1):3965–71.

92. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2018 Feb;19(2):216–28.
93. Huls G, Chitu DA, Havelange V, Jongen-Lavrencic M, van de Loosdrecht AA, Biemond BJ, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood.* 2019 Mar 28;133(13):1457–64.
94. Stoiser B, Knöbl P, Fonatsch C, Haas OA, Mitterbauer G, Weltermann A, et al. Prognosis of patients with a second relapse of acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2000 Dec;14(12):2059–63.
95. Ciftciler R, Demiroglu H, Buyukasik Y, Aladag E, Aksu S, Haznedaroglu IC, et al. Efficacy and Feasibility of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in the Treatment of Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019 Mar;19(3):177–82.
96. Halpern AB, Othus M, Huebner EM, Scott BL, Hendrie PC, Percival M-EM, et al. Phase I/II trial of cladribine, high-dose cytarabine, mitoxantrone, and G-CSF with dose-escalated mitoxantrone for relapsed/refractory acute myeloid leukemia and other high-grade myeloid neoplasms. *Haematologica.* 2019 Apr;104(4):e143–6.
97. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res.* 1999 Sep 1;23(9):787–94.
98. Steinmetz HT, Schwonzen M, Glasmacher A, Staib P, Katay I, Neufang A, et al. Phase II Trial of Idarubicin, Fludarabine, Cytosine Arabinoside and Filgrastim (G-CSF) for Treatment of Refractory, Relapsed, and Secondary Acute Myeloid Leukemia [Internet]. *Acute Leukemias VI.* 1997. p. 410–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-60377-8\\_66](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-60377-8_66)
99. 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 Jul;9(7):1210–4.
100. Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, Petersdorf SH, Storer B, Pierce S, et al. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia: Clofarabine, High Dose Cytarabine and G-CSF Priming for AML. *Br J Haematol.* 2011 Oct 18;155(2):182–9.
101. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, Huang X, Verstovsek S, Ravandi F, et al. Clofarabine combinations as acute myeloid leukemia salvage therapy. *Cancer.* 2008 Oct 15;113(8):2090–6.
102. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, Rudek MA, Rajkhowa T, Richie MA, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood.* 2013 Jun 6;121(23):4655–62.

103. Pleyer L, Burgstaller S, Stauder R, Girschikofsky M, Linkesch W, Pfeilstöcker M, et al. Azacitidine in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia : Retrospective Analysis of the Austrian Azacitidine Registry. *Blood*. 2014 Dec 6;124(21):943–943.
104. Weisdorf DJ, Millard HR, Horowitz MM, Hyare PS, Champlin R, Ho V, et al. Allogeneic transplantation for advanced acute myeloid leukemia: The value of complete remission. *Cancer*. 2017 Jun 1;123(11):2025–34.
105. Felix A, Leblanc T, Petit A, Nelkem B, Bertrand Y, Gandemer V, et al. Acute Myeloid Leukemia With Central Nervous System Involvement in Children: Experience From the French Protocol Analysis ELAM02. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan;40(1):43–7.
106. Sancho J-M, Morgades M, Arranz R, Fernández-Abellán P, Deben G, Alonso N, et al. Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study. *Medicina*. 2008 Oct;131(11):401–5.
107. Wang JJ, Pratt CB. Intrathecal arabinosyl cytosine in meningeal leukemia. *Cancer*. 1970 Mar;25(3):531–4.
108. Morra E, Lazzarino M, Brusamolino E, Pagnucco G, Castagnola C, Bernasconi P, et al. The role of systemic high-dose cytarabine in the treatment of central nervous system leukemia. Clinical results in 46 patients. *Cancer*. 1993 Jul 15;72(2):439–45.
109. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4515–23.
110. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet*. 2013 Feb;381(9865):484–95.
111. Gougounon A, Abahssain H, Rigollet L, Elhamri M, Tigaud I, Chelghoum Y, et al. Minimally differentiated acute myeloid leukemia (FAB AML-M0): prognostic factors and treatment effects on survival--a retrospective study of 42 adult cases. *Leuk Res*. 2011 Aug;35(8):1027–31.
112. Pulsoni A, Iacobelli S, Bernardi M, Borgia M, Camera A, Cantore N, et al. M4 acute myeloid leukemia: the role of eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. *Haematologica*. 2008 Jul;93(7):1025–32.
113. Tallman MS, Kim HT, Paietta E, Bennett JM, Dewald G, Cassileth PA, et al. Acute monocytic leukemia (French-American-British classification M5) does not have a worse prognosis than other subtypes of acute myeloid leukemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1276–86.
114. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 May 21;125(21):3246–52.
115. Libourel EJ, Klerk CPW, van Norden Y, de Maat MPM, Kruip MJ, Sonneveld P, et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for

thrombosis in acute myeloid leukemia.  
Blood. 2016 Oct 6;128(14):1854–61.

116. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1844–54.
117. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica. 2008 Jan;93(1):67–74.
118. Gupta A, Singh M, Singh H, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, et al. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. Med Oncol. 2010 Dec;27(4):1037–45.