

1. CONCEPTO E INCIDENCIA

- La leucemia mieloide aguda (LMA) consiste en una proliferación clonal de células precursoras mieloides (blastos) con capacidad reducida de diferenciación en células más maduras que se acumula en la médula ósea y desplaza a las células normales. Como consecuencia de esta proliferación se produce un acúmulo de blastos en la médula ósea que condiciona una reducción en la producción de hematíes, plaquetas y granulocitos, así como la presencia de blastos en sangre e infiltración de otros tejidos. Todo ello resulta en una variedad de complicaciones clínicas asociadas, incluyendo anemia, hemorragias e infecciones, así como otras disfunciones metabólicas y de órganos
- Su incidencia se estima en 1,5 casos / 100000 habitantes

2. PATOGÉNESIS Y ETIOLOGÍA

- La LMA se desarrolla como consecuencia de una serie de cambios genéticos en los precursores mieloides que alteran su proliferación y diferenciación, resultando en una acumulación de blastos en la médula ósea. Estas células son capaces de dividirse y proliferar, pero no pueden diferenciarse en células hematopoyéticas maduras (neutrófilos, eritrocitos, monocitos, megacariocitos)
- Las células leucémicas se mantienen a través de un grupo de células malignas que se auto-renuevan (células madre leucémicas aún más inmaduras que el resto de blastos circulantes)
- La hipótesis de dos "hits" para la leucemogénesis implica que la LMA es la consecuencia de por lo menos dos mutaciones, una que confiere una ventaja proliferativa (mutaciones clase I) y otra que altera la otra diferenciación hematopoyética (mutaciones de clase II)
- Por otra parte, las mutaciones de diferentes enzimas que tienen un papel en la regulación epigenética puede ser también importantes en la génesis de la LMA (TET2, IDH1, IDH2, ASXL1, DNMT3A). Estas mutaciones, que quizá podrían definirse como clase III, se pueden encontrar con frecuencia en sujetos con hemopoyesis clonal de significado incierto (lesiones pre-leucémicas en algunos casos)
- La etiología de la LMA es desconocida, aunque se han descrito diversas condiciones que favorecen la aparición de esta enfermedad:
 - Alteraciones cromosómicas congénitas: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter y síndromes de roturas cromosómicas (síndrome de Bloom, anemia de Fanconi)
 - Enfermedades hematológicas pre-leucémicas: síndromes mielodisplásicos (SMD), síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC), y anemia aplásica
 - Exposición a radiaciones ionizantes
 - Exposición a productos químicos (benceno, disolventes)
 - Tratamiento previo con agentes alquilantes (melfalán, procarbamina, mostaza nitrogenada, CCNU), inhibidores de las topoisomerasas (antraciclinas, mitoxantrona), epipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido) y en general cualquier citostático (hidroxiurea, agentes intercalantes)
 - Tratamiento previo con otros fármacos (cloranfenicol, fenilbutazona, inmunomoduladores, inmunosupresores)
 - La causa hereditaria podría tener importancia en un porcentaje significativo de casos (hasta un 4%)

Mutaciones tipo I (Bloqueo madurativo y alteración en apoptosis)	Mutaciones tipo II (Proliferación y mayor supervivencia de células leucémicas)
<i>PML-RARA, RUNX1/RUNX1T1 (AML1-ETO), CB-FB-MYH11, reordenamientos MLL, CEBPA, NPM1</i>	<i>FLT3-ITD, FLT3-TKD, c-KIT, K-RAS, PTPN11, JAK2, BCR-ABL</i>

3. CLÍNICA

- Edad mediana 65 años. La LMA es menos frecuente en niños, en los que representan sólo el 15% de todas las leucemias agudas, y más frecuente en la edad adulta, donde representan el 85% de las leucemias agudas
- La incidencia de la LMA aumenta, sobre todo a partir de los 55 años, permaneciendo estable a partir de los 85 años. La mediana de edad en los pacientes mayores de 65 años es de 76 años.
- Se puede distinguir, por sus implicaciones terapéuticas, dos grupos de pacientes con LMA con diferentes características: los pacientes jóvenes (generalmente candidatos a quimioterapia intensiva, "fit patients") y los pacientes ancianos (edad > 60 – 70 años, generalmente "unfit patients"). Cuanto mayores son los pacientes, más frecuentes son las comorbilidades, peor es el estado general (ECOG), y más frecuente es el antecedente de neoplasia previa (> 30% en pacientes ancianos)

Manifestaciones clínicas de insuficiencia medular

Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome anémico de intensidad variable
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Predisposición a infecciones • El 30 – 50% de los pacientes presentan fiebre al diagnóstico • Focos más comunes: orofaringe, pulmones, piel y área perianal
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones hemorrágicas (↑ riesgo con plaquetas < 20 x10⁹/L o con coagulopatía) • Más frecuentes: púrpura, hematomas, gingivorragias y epistaxis, hemorragias retinianas • Menos frecuentes: hematuria, hematemesis, melenas y hemoptisis. La hemorragia cerebral suele asociarse a otros factores (hipertensión, edad avanzada, leucocitosis intensa, coagulopatía)

Manifestaciones de la infiltración extramedular

Sistema nervioso central (SNC)	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltración meníngea al diagnóstico es muy rara (<1%) → efectuar PL y estudio del LCR sólo en caso de alta sospecha clínica • Los sarcomas granulocíticos en SNC a la presentación son excepcionales • Leucostasis: cefalea intensa, confusión y coma
Hígado, bazo, ganglios	<ul style="list-style-type: none"> • Esplenomegalia leve/moderada presente en el 20% de los pacientes • Hepatomegalia más frecuente en M4-M5 y en LMA secundaria a SMPC • Adenopatías poco frecuentes
Piel	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltración cutánea en forma de sarcoma granulocítico (cloroma) o leucemia cutis en < 10% (más frecuente en M4 y M5, o CD56+) • Síndrome de Sweet → nódulos o placas al diagnóstico



Manifestaciones de la infiltración extramedular (Cont.)	
Mucosa oral	<ul style="list-style-type: none"> Hipertrofia gingival (en M4 y M5)
Ojos	<ul style="list-style-type: none"> La infiltración del nervio óptico puede causar ceguera
Pulmones	<ul style="list-style-type: none"> Leucostasis pulmonar (infiltrados intersticiales)
Manifestaciones metabólicas y vasculares	
Leucostasis e hiperviscosidad	<ul style="list-style-type: none"> Pulmones y SNC principales órganos diana generalmente asociado a leucocitosis extremas ($> 100 \times 10^9/L$)
Liberación de sustancias trombogénicas	<ul style="list-style-type: none"> Coagulopatía (10%), coagulación intravascular diseminada con hipofibrinogenemia (3%), trombosis ($< 5\%$)
Lisozima	<ul style="list-style-type: none"> Aumentada en LMA M4 y M5, tubulopatía, hipopotasemia
Síndrome de lisis tumoral (SLT)	<ul style="list-style-type: none"> Hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis, insuficiencia renal obstructiva, oliguria SLT clínica 4% (se asocia a una mayor mortalidad en inducción), SLT laboratorio 17%
Score de riesgo SLT clínica (sumar los puntos obtenidos antes de iniciar la QT)	1 punto: leucocitos entre $25 - 75 \times 10^9/L$ 1 punto: LDH entre $1 - 4 \times$ límite superior de normalidad (LSN) 2 puntos: leucocitos $> 75 \times 10^9/L$ 2 puntos: LDH $> 4 \times$ LSN 2 puntos: ácido úrico $> 7,5 \text{ mg/dL}$ ($o > \text{LSN}$)
Riesgo SLT clínica	0 – 1 puntos $\rightarrow 1\%$ 2 puntos $\rightarrow 4\%$ 3 puntos $\rightarrow 11\%$ 4 puntos $\rightarrow 18\%$ 5 – 6 puntos $\rightarrow 38\%$

4. ANÁLISIS Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS INICIALES

Exámenes básicos	
<ul style="list-style-type: none"> Anamnesis incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> Reacciones adversas a medicamentos Hábitos tóxicos Comorbilidades Antecedentes de propios y familiares de neoplasia Hemorragias e infecciones Apoyo familiar/social Medicamentos que toma Exploración física exhaustiva Hemograma completo Bioquímica básica con determinación de iones, calcio, fósforo, ácido úrico, urea, creatinina, LDH, perfil hepático 	<ul style="list-style-type: none"> Pruebas de coagulación, incluyendo fibrinógeno y D-dímeros o productos de degradación del fibrinógeno Sedimento y anormales de orina Radiografía de tórax y abdomen Electrocardiograma Grupo sanguíneo ABO y Rh y estudio anticuerpos antieritrocitarios Serología vírica, marcadores de hepatitis Aspirado y/o biopsia de médula ósea <ul style="list-style-type: none"> Morfología y citológica. Inmunofenotipo (Euroflow). Citogenética y FISH. Biología molecular. Muestra para Biobanco



Otras pruebas opcionales

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografía o ventriculografía isotópica o resonancia cardíaca (especialmente si antecedentes cardiológicos) • Pruebas funcionales respiratorias (especialmente si antecedentes de neumopatía) • Ecografía abdominal si sospecha de organomegalias • TAC de senos + tórax + abdomen y pelvis (si organomegalias o para descartar foco infeccioso inicial en presencia de fiebre) • Test de gestación • Lisozima sérica y en orina | <ul style="list-style-type: none"> • Evitar procedimientos invasivos en presencia de trombocitopenia/coagulopatía severa • No se recomienda realizar punción lumbar diagnóstica sistemática • Tipaje HLA de paciente por alta resolución y familiares por baja resolución (si menor de 65 años y potencialmente trasplantable) • Poblaciones linfocitarias • Niveles de inmunoglobulinas séricas • Hemocultivos si fiebre (antes de iniciar antibióticos) |
|--|---|

5. DIAGNÓSTICO

5.1. Diagnóstico morfológico

- El diagnóstico de una leucemia aguda es principalmente morfológico, siendo el requisito fundamental la presencia de $\geq 20\%$ de blastos. La caracterización del linaje mielode puede requerir la ayuda del inmunofenotipaje por citometría de flujo y de la citoquímica
- En los que se observe una t(8;21) o t(16;16)/inv(16) no es necesario un recuento de $\geq 20\%$ de blastos

Clasificación FAB

FAB	Denominación	Frecuencia	Características morfológicas
M0	Indiferenciada	3%	< 3 % blastos mpo+; mieloides por IF
M1	Sin maduración	15 – 20%	$\geq 3\%$ blastos mpo+, en general sin maduración (blastos tipo I)
M2	Con maduración	25 – 30%	Blastos 30 – 89%; > 3% blastos mpo+; > 10% con granulación. Bastones Auer frecuentes
M3	Promielocítica	10 – 15%	> 30% promielocitos atípicos. Fuerte positividad a mpo. Múltiples bastones (astillas). Variedad hipogranular o microgranular (M3v)
M4	Mielomonocítica	25%	> 30% de blastos mieloides; > 20% de monoblastos y células monocitoides atípicas (esterasas inespecíficas +). Variedad con eosinofilia en MO (M4Eo)
M5	Monoblástica	10%	> 80% de infiltración monocitaria: monoblastos (M5a) o promonocitos (M5b). Esterasas + (inhibición con fluoruro sódico). Mieloblastos < 20%
M6	Eritroleucemia	3 – 5%	Eritroblastos MO > 50% celularidad. $\geq 30\%$ de la celularidad no eritroide son blastos
M7	Megacariocítica	3%	> 30% de blastos. Megacarioblastos por IF (CD41+, CD61+). Mielofibrosis asociada



Citoquímica					
FAB	Peroxidasa negro sudán	Naftil AS-D cloracetato	Alfa-naftil acetato	Alfa-naftil butirato	PAS
M0	Neg	Neg	Neg	Neg	—
M1 – M2	Pos	Pos	Neg	Neg	—
M3	Pos	Pos	Pos/Neg	Neg	Pos débil
M4	Pos	Pos	Pos	Pos	—
M5	Neg/Pos débil	Neg	Pos	Pos ¹	Pos débil
M6	Neg ²	Neg	Pos	Neg	Pos ³
M7	Neg	Neg	Pos	Neg	Pos/Neg

1 Se inhibe con fluoruro sódico. **2** Positivo en 3% de las células. **3** En mazacotes. Existen sideroblastos en anillo (40 – 60%).

5.2. Diagnóstico por inmunofenotipo

- Además de ser una excelente herramienta para el diagnóstico, un valor adicional de la citometría de flujo es que permite la monitorización de la enfermedad mínima residual (EMR) en más del 80% de los pacientes

FAB	CD13/CD33	CD11b	CD15	CD14/CD36	GA	HLA-DR	TdT	CD34	CD9
M0	+	-	±	-	-	+	+	+	-
M1	+	±	-	-	-	+	+	+	-
M2	+	±	+	-	-	+	-	-	-
M3	+	-	±	-	-	-	-	-	+
M4	+	+	+	+	-	+	±	-	-
M5 ¹	+	+	±	+	-	+	±	-	-
M6 ³	±	±	-	+ ²	+	±	-	-	-
M7 ⁴	±	-	-	+ ²	-	+	-	±	+

+ = positividad en la mayoría de casos. - = negatividad en la mayoría de casos. ± = reactividad variable.

1 M5a muestra un inmunofenotipo similar a M1. **2** Todos o la mayoría de los casos positivo sólo para CD36. **3** CD 117 positivo. **4** Positivo para CD41/CD61.

5.3. Citogenética y biología molecular

<ul style="list-style-type: none"> La correcta caracterización genética de las células leucémicas requiere como mínimo: 	
Estudios citogenéticos	Estudios moleculares
<ul style="list-style-type: none"> Cariotipo convencional en médula ósea, ocasionalmente posible en sangre Hibridación <i>in situ</i> (FISH) <ul style="list-style-type: none"> Debe incluir reordenamientos <i>core binding factor</i> (CBF) mediante sondas para la t(8;21) e inv(16) También se recomienda incluir sistemáticamente el análisis de la t(15;17), alteraciones de los cromosomas 5 y 7 y anomalías de 11q23 	<ul style="list-style-type: none"> Reordenamientos específicos: PML/RARα y mutaciones CBF: AML1/ETO (RUNX1-RUNX1T1), CBFβ/MYH11 Mutaciones de FLT3, NPM1, IDH y CEBPα de acuerdo a los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> FLT3-ITD y TDK en todos los pacientes. Para FLT3-ITD se debe cuantificar la ratio entre alelo mutado y no mutado ("carga mutacional") Mutaciones de NPM1 en todos los pacientes Mutaciones de CEBPα, en los pacientes con cariotipo normal, si bien se recomienda en todos los pacientes Next-generation sequencing (NGS): es muy recomendable la realización de un panel de secuenciación masiva al diagnóstico. Se dispone de una plataforma de laboratorios centralizados (PLATAFO-LMA PETHEMA). La mayoría de los resultados de NGS deben ser considerados, por ahora, solamente en un contexto de investigación

5.4. Clasificación de la OMS 2016

Subtipo de LMA	Entidad
LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes	<ul style="list-style-type: none"> LMA con t(8;21)(q22;q22); RUNX1- RUNX1T1 LMA con inv(16)(p13;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 LPA con t(15;17)(q22;q12); PML-RARα LMA con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL LMA con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 LMA con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 LMA con NPM1 mutado LMA con CEBPA mutado bialélico Entidad provisional: LMA con mutación RUNX1 Entidad provisional: LMA con mutación BCR/ABL1
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	<ul style="list-style-type: none"> Displasia multilineal evidente (> 50%) o LMA secundaria a un SMD diagnosticado previamente, o anomalías de los cromosomas 5 o 7 (u otras asociadas con SMD)
Neoplasias mieloides relacionadas con tratamientos previos	<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes de exposición a agentes leucemógenos

Subtipo de LMA	Entidad
Sarcoma mieloides	— Diagnóstico hemopatológico de LMA sin infiltración medular
Otras LMA (NOS)	<ul style="list-style-type: none"> — LMA mínimamente diferenciada — LMA sin maduración — LMA con maduración — Leucemia aguda mielomonocítica — Leucemia aguda monoblástica o monocítica — Leucemia aguda eritroide — Leucemia aguda megacarioblástica — Leucemia aguda basofílica — Panmielosis aguda con mielofibrosis — Sarcoma mieloides
Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down	<ul style="list-style-type: none"> — Mielopoyesis anormal transitoria — Leucemia mieloides asociada con síndrome de Down
Neoplasias mieloides hereditarias	— Historia familiar y mutaciones con predisposición en línea germinal con o sin alteraciones hematológicas o morfológicas acompañantes

6. FACTORES PRONÓSTICOS

6.1. Factores clínicos dependientes del paciente y de la LMA

Factores predictivos de mortalidad en la inducción	
Variable	Categoría desfavorable
Leucocitos	Hiperleucocitosis
Edad	> 55 – 60 años
Estado clínico	ECOG > 2
Comorbilidades	Presentes
Creatinina	> 1,2 mg/dL
Albúmina	< 3,5 mg/dL
Fiebre al diagnóstico	Presente
Factores predictivos de resistencia en la inducción	
<i>FLT3-ITD</i>	Mutado
Cariotipo	Adverso
SMD o SMPC previo	Presente

⇒

Factores predictivos de mortalidad en la inducción	
Factores predictivos de recaída	
Leucocitos	Hiperleucocitosis (sólo en LMA CBF)
Edad	> 50 – 60 años
<i>FLT3-ITD</i>	Mutado (con ratio alta)
<i>NPM1</i>	No mutado (con cariotipo normal)
<i>CEBPa</i>	No mutado (con cariotipo normal)
<i>ASXL1, RUNX1, P53</i>	Presentes
Cariotipo	Desfavorable (ver sección 6.2) y/o monosómico
Respuesta a la inducción	Necesidad de más de un ciclo de inducción para alcanzar RC
Enfermedad residual medible (EMR) por citometría	Positiva tras inducción y/o consolidación
EMR por PCR	Niveles altos de copias de transcritos de reordenamientos CBF, <i>NPM1</i> y <i>WT1</i> tras inducción y/o consolidación

6.2. Clasificación pronóstica según citogenética y estado mutacional (*European LeukemiaNet 2017*)

Grupos Pronóstico	Alteraciones citogenéticas / moleculares
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> • inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> • <i>NPM1</i> mutado sin <i>FLT3-ITD</i> o con <i>FLT3-ITD</i> con ratio baja • <i>CEBPA</i> mutado bialélico
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • <i>NPM1</i> mutado y <i>FLT3-ITD</i> con ratio alta • <i>NPM1 wild type</i> sin <i>FLT3-ITD</i> • t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-KMT2A</i> • Otras alteraciones citogenéticas no reportadas como favorables o adversas
Desfavorable	<ul style="list-style-type: none"> • inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2-MECOM (EVI1)</i> • t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> • t(v;11)(v;q23); reordenamientos de <i>KMT2A (MLL)</i> • Cariotipo complejo (> 2 anomalías numéricas o estructurales) • Pérdidas totales o parciales de los cromosomas 5 o 7 • Abn(17p) • <i>NPM1 wild type</i> y <i>FLT3-ITD</i> • t(9;22); <i>BCR-ABL1</i> • Cariotipo monosómico • Mutación en <i>RUNX1</i> o <i>P53</i> o <i>ASXL1</i>

7. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

<ul style="list-style-type: none"> A día de hoy, la valoración principal de la respuesta debe basarse en el examen citomorfológico de la MO y la SP. Se debe realizar la evaluación no más allá del día 28 – 35 de inducción y /o cuando se detecte recuperación de parámetros hematológicos en sangre periférica. En caso de duda se recomienda repetir la evaluación a la semana 	
Tipo de respuesta	Descripción
Remisión completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> Aspirado medular con < 5% de mieloblastos (celularidad suficiente) Sangre periférica sin blastos, neutrófilos > 1 x10⁹/L y plaquetas > 100 x10⁹/L Ausencia de leucemia extramedular
RC con recuperación incompleta (RCi)	<ul style="list-style-type: none"> Criterios de RC pero con plaquetas < 100 x10⁹/L y/o neutrófilos < 1 x10⁹/L en sangre periférica
RC con EMR negativa	<ul style="list-style-type: none"> Criterios de RC o RCi y ausencia de EMR (solo usar este criterio en contexto de protocolos y ensayos)
Remisión parcial (RP)	<ul style="list-style-type: none"> Blastos en médula ósea entre 5% y 25%, con una reducción > 50% respecto a la cifra de blastos basales
Resistencia	<ul style="list-style-type: none"> Más de 25% de blastos en médula ósea o reducción inferior al 50% o persistencia de leucemia en sangre periférica o extramedular (no blastos de regeneración)
Recaída	<ul style="list-style-type: none"> Reaparición de blastos leucémicos > 5% en médula ósea tras una remisión completa anterior (o recaída extramedular)

8. TRATAMIENTO DE SOPORTE

<ul style="list-style-type: none"> Las medidas de soporte recomendadas durante las terapias de inducción, consolidación, acondicionamiento y mantenimiento son cruciales puesto que de ellas depende en gran parte el éxito del esquema terapéutico 	
Medidas generales	
Fluidoterapia	<ul style="list-style-type: none"> Hidratación vigorosa por vía IV o PO (al menos 2 L/m²/día) durante la fase de citorreducción y administración de quimioterapia: <ul style="list-style-type: none"> Tener una especial precaución con los balances hídricos Hidratación menor (1 – 2 L/m²/día) en pacientes con insuficiencia renal crónica y/o escasa diuresis y/o insuficiencia cardíaca

⇒

Medidas generales (Cont.)	
<ul style="list-style-type: none"> • SLT 	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendaciones de profilaxis y tratamiento según sistema de puntuación basal de SLT (ver sección 3): <ul style="list-style-type: none"> - 0 - 1 puntos: Hidratación > 2 L/m²/día PO o IV + alopurinol 300 mg/12 - 24 h PO +/- HCO₃ 1/6 M/12 h - 2 - 3 puntos: Hidratación > 2 L/m²/día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg (dosis única 4 h antes de la quimioterapia) - 4 - 6 puntos: Hidratación > 2 L/m²/día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg 2 - 4 días (1.ª dosis 4 h pre-quimioterapia) • Tratamiento con rasburicasa en pacientes con SLT clínica o hiperuricemia hasta la resolución de los síntomas • Tratamiento de la hiperpotasemia, hiperfosforemia, acidosis, hipocalcemia, fracaso renal y oligoanuria si se producen
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperleucocitosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiurea o inicio precoz de la quimioterapia intensiva • La eficacia de la leucaféresis es controvertida, pero suele recomendarse en leucocitosis extremas (no como medida única)
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoderivados 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoderivados filtrados (e irradiados si se usa fludarabina) • Transfusión de concentrados de plaquetas para mantener recuentos por encima de 10 x10⁹/L • Transfusión de concentrados de hemáties para mantener cifras de hemoglobina superiores a 9 g/dL (5,5 µmol/L) • Si coagulopatía, transfundir plaquetas para mantener una cifra superior a 30 - 50 x10⁹/L y corregir las alteraciones de la coagulación con transfusión de fibrinógeno o crioprecipitado (mantener fibrinógeno sérico > 150 mg/dL) y/o plasma fresco (mantener índice de Quick > 60%), especialmente si hay diátesis hemorrágica
<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes 	<ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda el uso de heparina ni antifibrinolíticos como profilaxis • En caso de trombosis arterial o venosa graves, tratar con heparina y/o fibrinolíticos pero teniendo en cuenta el alto riesgo hemorrágico si estos presentan coagulopatía y/o trombocitopenia grave • En caso de accidente cerebrovascular trombótico/isquémico, anticoagular con heparina fraccionada (TTPA entre 50 y 55 segundos)
<ul style="list-style-type: none"> • Factores de crecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • G-CSF indicado en caso de infección grave en el contexto de neutropenia post-quimioterapia • No se recomienda el uso de agentes eritropoyéticos o trombopoyéticos
<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis infecciosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis antifúngica con cobertura de hongos filamentosos • Profilaxis antibacteriana con quinolonas (ej. ciprofloxacino o levofloxacino) • Profilaxis de <i>Pneumocystis jirovecii</i> con cotrimoxazol si reciben fludarabina
<ul style="list-style-type: none"> • Antieméticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Ondansetron, granisetron, benzodiazepinas adyuvantes, metoclopramida

9. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN EL PACIENTE JOVEN

9.1. Tratamiento de inducción

Inducción a la remisión	
Regímenes 3+7	<ul style="list-style-type: none"> Daunorubicina 60 – 90 mg/m²/día IV x 3 días o Idarrubicina 12 mg/m²/día IV x 3 días + Citarabina 100 – 200 mg/m²/día x 7 días
Dosis escalada de citarabina	<ul style="list-style-type: none"> El uso de antraciclinas a más altas dosis y de Ara-C a altas dosis (al menos 3 g/m²/día) en esta fase es aún controvertido
Segunda inducción	<ul style="list-style-type: none"> En pacientes que presentan una RP tras el primer ciclo de inducción se puede recomendar administrar un segundo ciclo idéntico
Añición de terapia dirigida	<ul style="list-style-type: none"> En los pacientes con mutaciones en <i>FLT3</i> considerar adición de midostaurina (días 8 – 21 de inducción)

9.2. Tratamiento postremisión

Terapia post-remisión	
Consolidación	<ul style="list-style-type: none"> El régimen óptimo y el número de ciclos no están bien establecidos. Tras 1 – 2 ciclos de consolidación puede completarse con un auto-TPH o un alo-TPH, mientras que si no se realiza TPH se tiende a administrar 3 – 4 ciclos Opción Ara-C en monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> En dosis altas (3 g/m²): beneficio en la supervivencia sólo en pacientes < 60 años, especialmente si LMA CBF. Se recomienda administrar dosis 1 – 1,5 g/m² en pacientes > 60 años Opción Ara-C en combinación: <ul style="list-style-type: none"> Repetir 3+7 de la inducción
Añición de terapia dirigida	<ul style="list-style-type: none"> En los pacientes con mutaciones en <i>FLT3</i> considerar adición de midostaurina (días 8 – 21 de cada ciclo de consolidación) En los pacientes con LMA CBF considerar adición de gentuzumab ozogamicina (3 mg/m² en día 1 de consolidación)
Intensificación con quimioterapia con o sin auto-TPH	<ul style="list-style-type: none"> Opción de elección en pacientes con citogenética favorable o <i>NPM1</i> con <i>FLT3-ITD</i> negativo/ratio baja y/o con una EMR negativa o <i>CEBPA</i> bialélico con cariotipo normal o de riesgo intermedio
Intensificación con alo-TPH	<ul style="list-style-type: none"> Indicado en pacientes con genética de alto riesgo y/o EMR positiva Fuera de estas indicaciones, y especialmente si el paciente no dispone de hermano HLA idéntico, el alo-TPH debe indicarse en el contexto de estudios clínicos Se recomienda la realización de EMR antes del alo-TPH puesto que los pacientes con positividad pueden tener un mayor riesgo de recaída
Mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> Considerar mantenimiento con midostaurina (hasta 12 ciclos, días 1 – 28 por ciclo) en pacientes con mutación <i>FLT3</i> tras la finalización del último ciclo de consolidación

10. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN EL PACIENTE ANCIANO

10.1. Características de la LMA en el anciano

- Peor ECOG y más comorbilidades
- Peor tolerancia al tratamiento (solo un 25% de los pacientes entre 60 años toleran > 2 ciclos de Ara-C altas dosis)
- Peor tolerancia a la neutropenia prolongada (susceptibilidad a las infecciones)
- Características biológicas de mal pronóstico (cariotipo desfavorable en > 1/3, favorable < 5%)
- Resistencia a múltiples citostáticos (expresión PgP/MDR1 hasta 72% de los casos)
- Mayor frecuencia de LMA secundaria (> 30%)
- No son evidentes las estrategias adaptadas al riesgo, generalmente no es posible TPH ni intensificación con quimioterapia → curaciones < 5 – 10%

10.2. Opciones terapéuticas

- No existe un tratamiento estándar en los pacientes ancianos con LMA

Opciones terapéuticas experimentales (de elección, ensayos clínicos disponibles)

Fármacos dirigidos a dianas moleculares (generalmente combinados con Ara-c o hipometilantes)

- Anticuerpos monoclonales
- Inhibidores de tirosin-kinasas
- Inhibidores de vías *hedge-hog*
- Inhibidores de BCL2
- Inhibidores de IDH
- Agentes diferenciadores

Quimioterapia convencional

- Suelen ser peor tolerados por toxicidad hematológica y extra-hematológica

Opciones terapéuticas intensivas (aplicables en < 50% de los pacientes ancianos)

Regímenes tipo 3+7 desintensificados

- Idarrubicina 8 – 12 mg/m²/día IV x 3 días + Citarabina 100 mg/m²/día x 5 – 7 días
- Difícil dar más de 1 – 2 ciclos
- TPH sólo posible en una minoría
- A considerar en pacientes < 70 años, sin comorbilidades, ECOG < 2 y perfil genético no desfavorable
- CPX-351 (daunorubicina y citarabina en formulación liposomal) mejoró supervivencia vs. 3+7 en pacientes de 60 – 75 años con LMA secundaria y/o con cariotipo adverso

Opciones terapéuticas semi-intensivas (aplicables en la mayoría de pacientes ancianos)

Esquema FLUGA

- 2 – 3 ciclos de inducción con Fludarabina 40 mg/m²/d PO (ambulatorio) o 25 mg/m²/d IV (hospitalizado) días 2 – 6 (2 – 5 si edad ≥ 75 años) + Citarabina 75 mg/m²/d SC o IV días 2 – 5 + G-CSF 5 µg/kg/d SC días 1 – 3 (día 1 si leucocitos > 10 x10⁹/L, no dar si > 25 x10⁹/L)
- Se sigue de un mantenimiento hasta recaída o progresión



Opciones terapéuticas de baja intensidad (aplicables en la mayoría de pacientes ancianos)	
Citarabina a bajas dosis	<ul style="list-style-type: none"> • LDAC = 20 – 40 mg/m²/día SC x10 – 14 días • Sólo se ha demostrado mejor que la hidroxiurea
Hipometilantes	<ul style="list-style-type: none"> • Decitabina IV (20 mg/m² días 1 – 5) o azacitidina SC (75 mg/m² días 1 – 7 o 5 – 0 – 2) • No indicados en pacientes con leucocitosis (> 15 – 30 x10⁹/L) • Sólo se han demostrado algo superiores al tratamiento de soporte/citarabina dosis bajas (beneficio < 3 meses de supervivencia)

11. OTRAS LMA DE ALTO RIESGO

LMA secundaria	
Secundaria a tratamientos previos (t-MN)	<ul style="list-style-type: none"> • El 3 – 10% de pacientes con linfoma, cáncer de ovario, mama o mieloma desarrollan una LMA • Pico de máxima incidencia a los 5 – 10 años de la QT • Frecuentemente mielodisplasia previa y deleciones del cromosoma 5 o 7 (más frecuentes si han recibido alquilantes o radioterapia) • Pacientes tratados con inhibidores de la topoisomerasa II o antraciclinas → latencia más corta (2 – 3 años); no presentan mielodisplasia previa • Frecuente asociación con anormalidad del 11q23 y 3q26 • No hay protocolos específicos para la LMA t-MN. Generalmente se tratan como el resto de las LMA • Reciente indicación de CPX-351
Secundaria a SMD o SMPC	<ul style="list-style-type: none"> • Pronóstico desfavorable asociado a cariotipo desfavorable con más frecuencia • Pacientes generalmente añosos y con comorbilidades • Reciente indicación de CPX-351
LMA en recidiva o refractaria a primera línea	
LMA refractaria	<ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes < 55 – 70 años debe intentarse un alo-TPH tras alcanzar la RC/RCi con un esquema de rescate • Inclusión en ensayo clínicos (primera opción) • Esquemas terapéuticos de rescate: <ul style="list-style-type: none"> – EMA o MEC → etopósido, mitoxantrona, Ara-C en dosis altas (muy tóxico, RC 40%) – FLAG-IDA → fludarabina, Ara-C, G-CSF, idarrubicina (RC 40 – 50%, de uso común en nuestro medio) • Protocolos investigacionales de alo-TPH secuencial a considerar (sobre todo en pacientes menores de 45 – 50 años, sin acceso a ensayos clínicos, o refractarios primarios a varias líneas y con donante apropiado) • Estudios fase 3 han demostrado superioridad en supervivencia con gilteritinib o quizartinib en monoterapia vs quimioterapia estándar (intensiva o de baja intensidad) en LMA con FLT3 mutado

⇒

LMA en recidiva o refractaria a primera línea (Cont.)

LMA en recidiva

- Factores a tener en cuenta antes de decidir el tratamiento:
 - Edad, citogenética, FLT3-ITD y tiempo de duración de la remisión (el más importante)
 - Remisión > 24 meses → RC2 en 50 – 60% (SG a 3 años → 20 – 25%)
 - Remisión 12 – 24 meses → RC2 en 40%
 - Remisión < 12 meses → RC2 en 10 – 20% (SG a 3 años → 10%)
- Inclusión en ensayo clínicos (primera opción)
- Esquemas de rescate: generalmente incluye Ara-C en dosis alta (3 g/m² c/12 h x 6 días) con o sin algunos de los siguientes: m-Amsa, mitoxantrona o etopósido
- FLAG-IDA es el comúnmente usado en nuestro medio (RC 40 – 50%)
- Debe intentarse un alo-TPH en RC2
- Si no se alcanza RC2, valorar protocolos investigacionales de alo-TPH secuencial (ver arriba)
- Estudios fase 3 han demostrado superioridad en supervivencia con gilteritinib o quizartinib en monoterapia vs quimioterapia estándar (intensiva o de baja intensidad) en LMA con FLT3 mutado

Bibliografía recomendada

- Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 487-94.
- Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, 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; 30: 4515.
- Larson, RA. Induction therapy for acute myeloid leukemia in younger adults. In: UpToDate, Löwenberg B (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on November 25, 2014.)
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–405.
- Döhner H, Estey H, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424–447.
- Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018; 131: 1275–91.