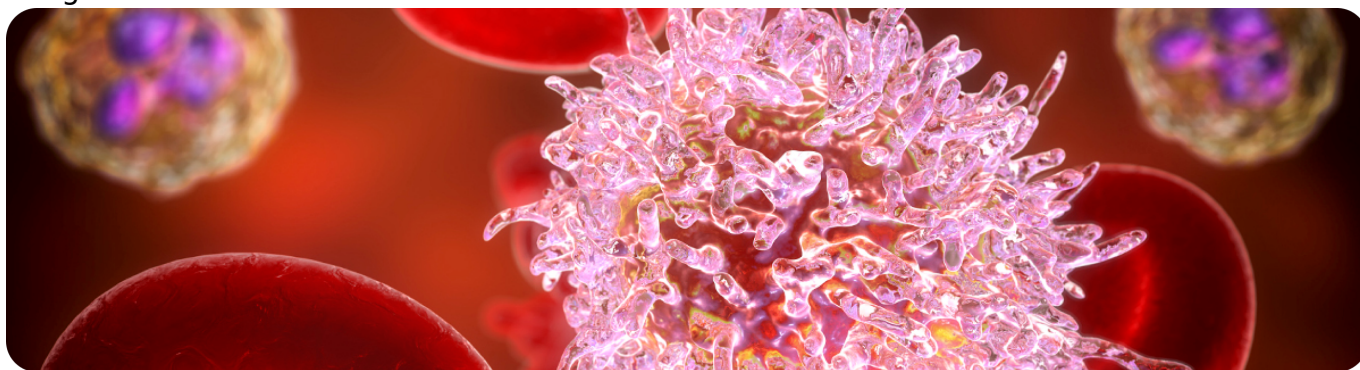
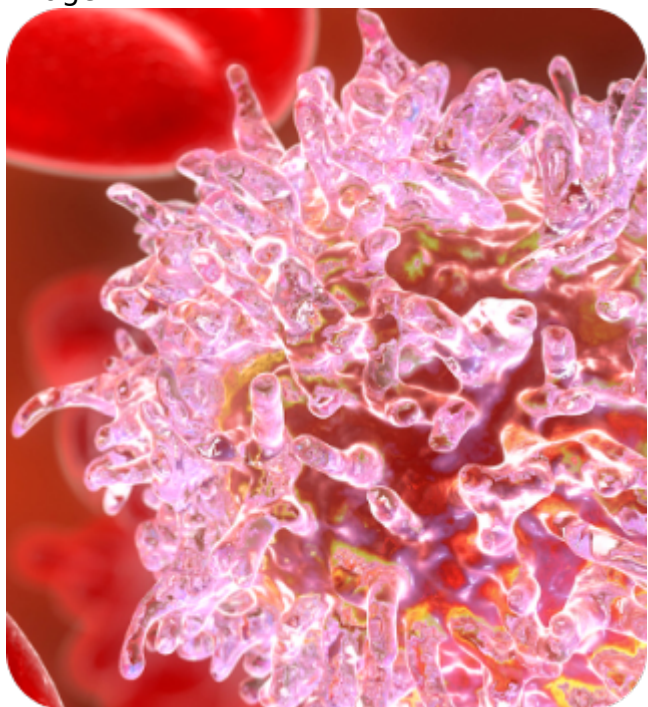


Sobre LMA
Image



Image



Sobre leucemia mieloide aguda



- Concepto e incidencia
- Fisiopatología
- Presentación clínica
- Diagnóstico
- Pronóstico y clasificación



Concepto e Incidencia

Concepto

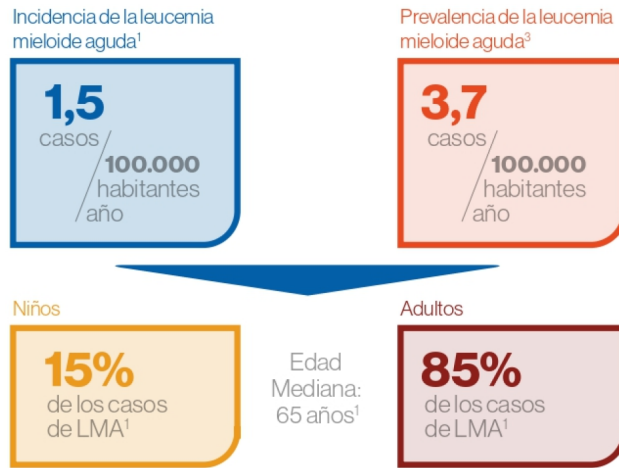
La leucemia mieloide aguda (LMA) consiste en una proliferación clonal de células precursoras mieloides (blastos) que provocan una reducción en la producción de eritrocitos, plaquetas y granulocitos en médula ósea además de una posible infiltración a otros tejidos.¹

Todo ello resulta en una variedad de complicaciones clínicas asociadas, incluyendo anemia, hemorragias e infecciones, así como otras disfunciones metabólicas y de órganos.¹

Epidemiología

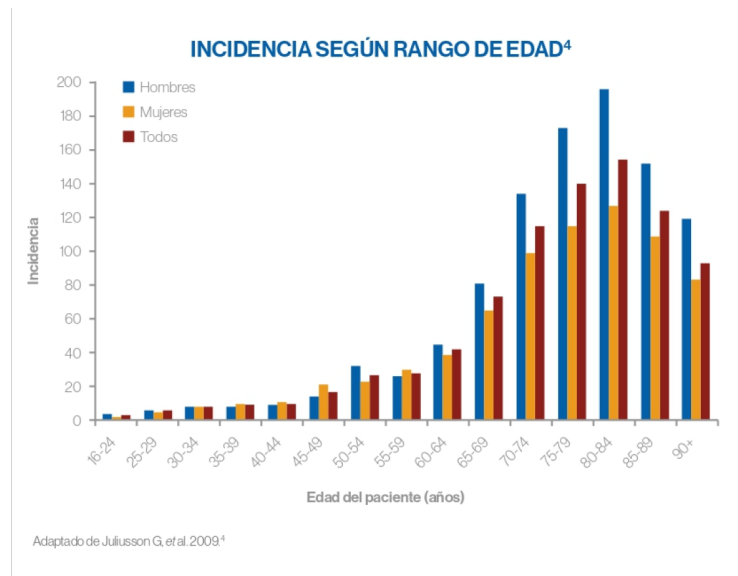
La LMA es el tipo de leucemia aguda más común en adultos, representando el 32% de todas las leucemias y hasta un 75% de las leucemias agudas.²

Image



La incidencia de la LMA es mayor en pacientes de edad más avanzada que en pacientes jóvenes.⁴

Image



Referencias

1. **Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de hematología Clínica. Capítulo 3.3. Leucemia mieloide aguda (6ª edición). 2019. Disponible en: <https://www.go-space.es/hematologia/C03leucemiamieloide2019.pdf>**
2. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7-30.**
3. **Visser O, Trama A, Maynadie M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. Eur J Cancer. 2012;48(17):3257-66.**
4. **Juliusson G, et al. Blood 2009;113(18): 4179-4187**

Fisiopatología

Patogenia

La LMA se desarrolla como consecuencia de una serie de cambios genéticos en los precursores mieloides que alteran su proliferación y diferenciación. Existe la hipótesis de los dos “hits” que implica que la LMA se desarrolla a consecuencia de al menos dos mutaciones:¹

Image

1 Mutación clase I:
Ventaja proliferativa



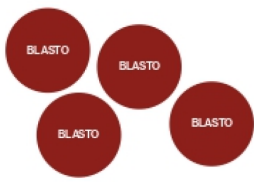
2 Mutación clase II:
Diferenciación hematopoyética



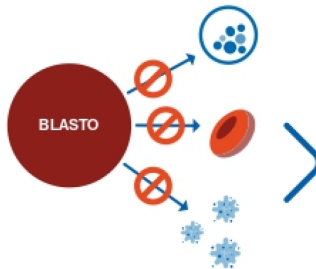
3 Célula precursora (blasto) mutada



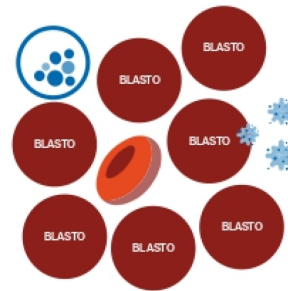
4 Proliferación clonal y acumulación de blastos en la médula ósea



5 Estos blastos no se pueden diferenciar en células hematopoyéticas maduras



6 Reducción en la cantidad de células sanguíneas funcionales



Adaptado de Sanz MA, et al. 2019.¹

Los dos tipos de mutaciones implicadas en estos dos “hits” se pueden clasificar de la siguiente manera:¹

Image

Mutaciones tipo I

(Bloqueo madurativo y alteración en apoptosis)

PML-RARA, RUNX1/RUNX1T1 (AML1-ETO), CB-FB-MYH11, reordenamientos MLL, CEBPA, NPM1

Mutaciones tipo II

(Proliferación y mayor supervivencia de células leucémicas)

FLT3-ITD, FLT3-TKD, c-KIT, K-RAS, PTPN11, JAK2, BCR-ABL

Adaptado de Sanz MA, et al. 2019.¹

Adicionalmente, las mutaciones de diferentes enzimas que tienen un papel en la regulación epigenética pueden ser también importantes en la génesis de la LMA (TET2, IDH1, IDH2, ASXL1, DNMT3A):¹

- 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).¹

Etiología

La etiología de la LMA es desconocida, aunque se han descrito diversos factores que contribuyen a la aparición de esta enfermedad:¹

- 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), neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC), y aplasia medular.
- Exposición a radiaciones ionizantes o a productos químicos (benceno, disolventes).

- Tratamiento previo con agentes alquilantes, inhibidores de las topoisomerasas, epipodofilotoxinas y a cualquier citostático.
- Tratamiento previo con otros fármacos (inmunomoduladores/inmunosupresores cloranfenicol, fenilbutazona...).
- Causa hereditaria (4% de los casos).

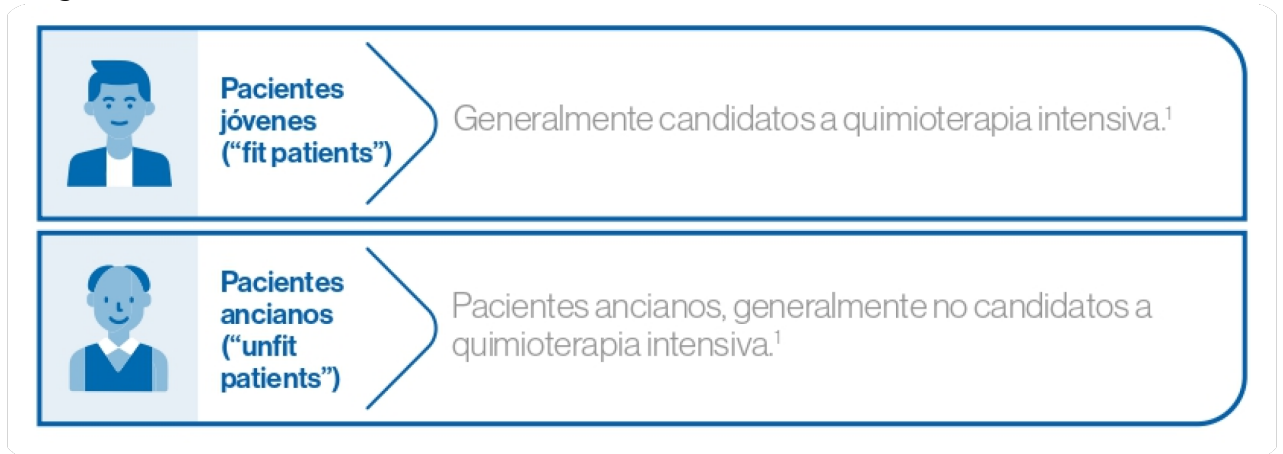
Referencia

1. **Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de hematología Clínica. Capítulo 3.3. Leucemia mieloide aguda (6ª edición). 2019. Disponible en: <https://www.go-space.es/hematologia/C03leucemiamieloide2019.pdf>**

Presentación clínica

Se pueden distinguir, por sus implicaciones terapéuticas, dos grupos de pacientes con LMA con diferentes características:¹




Image



Cuanto mayores los pacientes, más frecuentes son las comorbilidades, peor el estado general (ECOG) y más frecuente es el antecedente de neoplasia previa (>30% en pacientes ancianos).¹

Manifestaciones clínicas relacionadas con la insuficiencia medular

Image

	Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome anémico de intensidad variable.¹
	Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Predisposición a infecciones (30-50% de los pacientes presentan fiebre al diagnóstico).¹ • Focos más comunes: orofaringe, pulmones, piel y área perianal.¹
	Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones hemorrágicas (↑ riesgo con plaquetas $<20 \times 10^9/L$ o con coagulopatía).¹ • Síntomas más frecuentes: púrpura, hematomas, gingivorragias, epistaxis, hemorragias retinianas.¹ • Síntomas menos frecuentes: hematuria, hematemesis, melenas, hemoptisis, hemorragia cerebral.¹

Manifestaciones clínicas relacionadas con la infiltración extramedular

Image



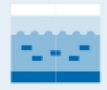
Sistema nervioso central (SNC)

- Infiltración meníngea (muy rara, <1%).¹
- Sarcomas granulocíticos (excepcionales).¹
- Leucostasis del SNC: puede provocar cefalea intensa, confusión y coma.¹



Hígado, bazo, ganglios

- Esplenomegalia leve/moderada: en 20% de los pacientes.¹
- Hepatomegalia: más frecuente en los subtipos M4-M5 y en LMA secundaria a síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC).¹
- Adenopatías: poco frecuentes.¹



Piel

- Infiltración cutánea en forma de sarcoma granulocítico (cloroma) o leucemia *cutis* en 10% (más frecuente en los subtipos M4-M5, o CD56+).¹
- Síndrome de Sweet: nódulos o placas al diagnóstico.¹



Mucosa oral

- Hipertrofia gingival (en subtipos M4 y M5).¹



Ojos

- La infiltración del nervio óptico puede causar ceguera.¹



Pulmones

- Leucostasis pulmonar (infiltrados intersticiales).¹

Manifestaciones metabólicas y vasculares

Image



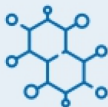
Leucostasis e hiper-viscosidad

- En leucocitosis extremas ($>100 \times 10^9/L$) puede aparecer leucostasis, principalmente en el SNC y los pulmones.¹ La leucocitosis está asociada con daños en la microvasculatura y una alta mortalidad.¹



Liberación de sustancias trombo-génicas

- Coagulopatía (10%).¹
- Coagulación intravascular diseminada con hipofibrinogenemia (3%).¹
- Trombosis ($<5\%$).¹



Lisozima

- Aumentada en los subtipos M4 y M5, tubulopatía, hipopotasemia.¹



Síndrome de lisis tumoral (SLT)

- Asociada con hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis, insuficiencia renal obstructiva, y oliguria.¹
- SLT clínica: 4%.¹
- SLT laboratorio: 17%.¹

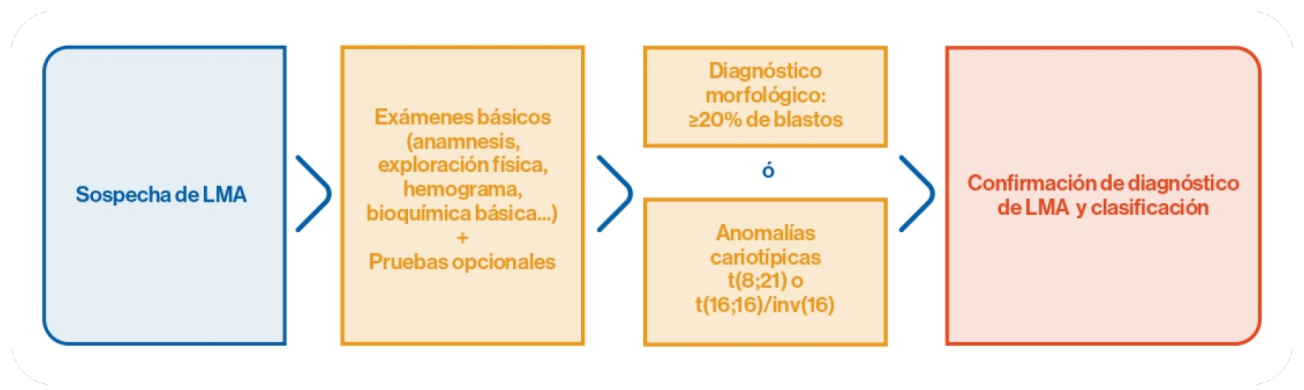
Referencia

1. **Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de hematología Clínica. Capítulo 3.3. Leucemia mieloide aguda (6ª edición). 2019. Disponible en: <https://www.go-space.es/hematologia/C03leucemiamieloide2019.pdf>**

Diagnóstico

El diagnóstico de una leucemia mieloide aguda (LMA) es principalmente morfológico por la presencia de $\geq 20\%$ blastos en la sangre periférica o en la médula ósea, o debido a la presencia de anomalías genéticas encontradas en la médula ósea independientemente del conteo de blastos [t(8;21), inv(16), o t(15;17)]:¹

Image



Recomendaciones para el diagnóstico

Anamnesis

Realizar un proceso de anamnesis en el paciente que incluya:¹

- Reacciones adversas a medicamentos.
- Hábitos tóxicos.
- Comorbilidades.
- Antecedentes de propios y familiares de neoplasia.
- Hemorragias e infecciones.
- Apoyo familiar/social.

- Medicamentos que toma el paciente.

Análisis y exámenes

Image

Pruebas básicas¹

Exploración física exhaustiva	Radiografía de tórax y abdomen.
Hemograma completo	Electrocardiograma (ECG).
Bioquímica básica (iones, calcio, fósforo, ácido úrico, urea, creatinina, LDH, perfil hepático)	Grupo sanguíneo ABO y Rh y estudio anticuerpos antieritrocitarios.
Pruebas de coagulación (fibrinógeno y D-dímeros)	Serología vírica, marcadores de hepatitis.
Sedimento y anormales de orina	Aspirado y/o biopsia de médula ósea: Morfología y citoquímica. Inmunofenotipo. Citogenética y FISH.

Estudios citogenéticos



Cariotipo convencional en médula ósea, ocasionalmente posible en sangre.¹



Hibridación *in situ* (FISH)

- Debe incluir reordenamientos core binding factor (CBF) mediante sondas para la t(8;21) e inv(16).¹
- También incluir análisis t(15;17), alteraciones de los cromosomas 5 y 7 y anomalías de 11q23.¹

Image

Estudios moleculares



Reordenamientos específicos:¹

- *PML/RAR α*
- Mutaciones CBF: *AML1/ETO (RUNX1-RUNX1T1)*, *CBF β /MYH11*



Evaluación de mutaciones de *FLT3*, *NPM1*, *IDH* y *CEBP α*



Next-generation sequencing (NGS)¹

Image

Otras pruebas opcionales¹

Ecocardiografía o ventriculografía isotópica o resonancia cardíaca	Lisozima sérica y en orina.
Pruebas funcionales respiratorias	Tipaje HLA de paciente por alta resolución y familiares por baja resolución (si potencialmente trasplantable).
Ecografía abdominal (si sospecha de organomegalias)	Poblaciones linfocitarias y niveles de inmunoglobulinas séricas.
Test de embarazo	Hemocultivos si fiebre (antes de iniciar antibióticos).
TAC de senos + tórax + abdomen y pelvis (si organomegalias o para descartar foco infeccioso inicial en presencia de fiebre)	Evitar: <ul style="list-style-type: none">• Procedimientos invasivos en presencia de trombocitopenia o coagulopatía severa.• Punción lumbar sistemática.

Referencia

1. **Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de hematología Clínica. Capítulo 3.3. Leucemia mieloide aguda (6ª edición). 2019. Disponible en: <https://www.go-space.es/hematologia/C03leucemiamieloide2019.pdf>**

Pronóstico y clasificación

Clasificación

Históricamente, la LMA se ha clasificado de acuerdo con su morfología (clasificación FAB) e inmunofenotipo, pero desde la 3ª edición de la "Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues" de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las anomalías genéticas se han incorporado en los algoritmos diagnósticos para LMA, distinguiendo 7 entidades:¹

1. LMA con anomalías genéticas recurrentes.
2. LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia.
3. Neoplasmas mieloides relacionados con la terapia.
4. LMA no especificadas en otra categoría.

5. Sarcoma mieloide.

6. Proliferaciones mieloides relacionadas con el Síndrome de Down.

7. Neoplasias mieloides con predisposición germinal.

La LMA se estratifica, a su vez, en 3 grupos de riesgo según el pronóstico: favorable, intermedio, y adverso. Esta clasificación se basa tanto en la citogenética como en los subtipos moleculares.²

Clasificación FAB

Según las características morfológicas de los blastos, la LMA se puede clasificar de la siguiente manera:¹

Image

FAB	Denominación	Frecuencia	Características morfológicas
M0	Indiferenciada	3%	<3% blastos mpo+; mieloides por IF
M1	Sin maduración	15-20%	≥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 M0 (M4Eo)
M5	Monoblástica	10%	>80% de infiltración monocitaria: monoblastos (M5a) o promonocitos (M5b). Esterasas + (inhibición con fluoruro sódico). Mieloblastos <20%
M6	Eritroleucemia	3-5%	Eritoblastos M0 > 50% celularidad. ≥30% de la celularidad no eritroide son blastos
M7	Megacariocítica	3%	>30% de blastos. Megacarioblastos por IF (CD41+, CD61+). Mielofibrosis asociada

Adaptado de Sanz MA, et al. 2019.¹

Clasificación OMS

Tras la clasificación de la OMS en 2016 se hizo una actualización posterior con algunos cambios, siendo el más relevante la inclusión de una nueva categoría llamada “neoplasias mieloides con predisposición germinal”:⁴

Image

LMA y neoplasias relacionadas⁴

LMA con anomalías genéticas recurrentes:

- LMA con t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
- LMA con in(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;922); *CBFB-MYH11*
- Leucemia promielocítica aguda 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) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2,MECOM(EVI1)*
- LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
- Entidad provisional: LMA con *BRC-ABL1*
- LMA con NPM1 mutado
- LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA
- Entidad provisional: LMA con RNX1 mutado

LMA con cambios relacionados con mielodisplasia

Neoplasias mieloides relacionadas con terapia

LMA (no especificadas en otra categoría, NOS):

- LMA con mínima diferenciación
- LMA sin maduración
- LMA con maduración
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica/monocítica
- Leucemia eritroide pura
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mieloide

Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down

- Mielopoyesis anormal transitoria
- Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down

Neoplasias mieloides con predisposición germinal

- Neoplasias mieloides con predisposición germinal sin trastorno preexistente o disfunción en los órganos
- Neoplasias mieloides con predisposición germinal y trastornos preexistentes en las plaquetas
- Neoplasias mieloides con predisposición germinal y otras disfunciones en los órganos

Neoplasia de células dendríticas plasmacitoides blásticas

Image

Leucemias agudas de linaje ambiguo⁴

Leucemia aguda indiferenciada:

- Leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) con (9;22)(q34.1;911.2); *BCR-ABL1*
- LAFM con t(v;11q23.3); *KMT2A rearranged*
- LAFM, B/mieloide, no especificadas en otra categoría (NOS)
- LAFM, T/mieloide, no especificadas en otra categoría (NOS)

Estratificación del riesgo según ELN

Con el avance de las técnicas diagnósticas y la definición de los nuevos grupos moleculares se han observado patrones diferentes de respuestas al tratamiento estándar. Con el objetivo de correlacionar las alteraciones genéticas con las variables clínicas y el impacto pronóstico, se definieron las diferentes categorías de la ELN.⁴

Pronóstico

El pronóstico de la leucemia mieloide aguda (LMA) depende de diversos factores clínicos dependientes del paciente y de la enfermedad.³

Factores predictivos de mortalidad en la inducción

Existen ciertas variables en la LMA que ofrecen un pronóstico desfavorable para el paciente. Entre ellas se incluyen:³

Image

Hiperleucocitosis	Edad >55-60 años	ECOG >2
Comorbilidades presentes	Creatinina >1,2 mg/dL y/o albúmina <3,5 mg/dL	Fiebre al diagnóstico

Factores predictivos de resistencia en la inducción³

- FLT3-ITD mutado.
- Cariotipo adverso.
- Síndrome mielodisplásico (SMD) o neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPC) previa.

Factores predictivos de recaída³

- Hiperleucocitosis (solo en LMA con factor de unión nuclear [CBF]).
- Edad >50-60 años.
- FLT3-ITD mutado (ratio alta), NPM1 no mutado (cariotipo normal), o CEBPa no mutado (cariotipo normal).
- ASXL1, RUNX1, P53 presentes.
- Cariotipo desfavorable y/o monosómico.
- Necesidad de más de un ciclo de inducción para alcanzar respuesta completa

(RC).

- Enfermedad residual medible (EMR) por citometría positiva tras inducción y/o consolidación.
- EMR por PCR con resultados de niveles altos de copias de transcritos de reordenamientos CBF, NPM1 y WT1 tras inducción y/o consolidación.
-

Referencias

- 1. Hwang SM. Classification of acute myeloid leukemia. Blood Res. 2020;55(S1):S1-S4. doi:10.5045/br.2020.S001**

2. **Paes, R.D., da Costa, D.C.R., Viana, J.F., Watanabe, H.M. (2022). Hematological Diseases. In: Schmidt, C.W.P., Otoni, K.M. (eds) The Golden Guide to Oncologic Pharmacy. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98596-7_3**

3. **Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de hematología Clínica. Capítulo 3.3. Leucemia mieloide aguda (6ª edición). 2019. Disponible en: <https://www.go-space.es/hematologia/C03leucemiamieloide2019.pdf>**

4. **Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-447.**



- Seguimiento



Tratamiento

Tratamiento de soporte

Las medidas de soporte recomendadas en la leucemia aguda mieloide (LMA) durante las terapias de inducción, consolidación, acondicionamiento y mantenimiento son cruciales, ya que de ellas depende en gran parte el éxito del esquema terapéutico.¹

Medidas generales

Image

Fluidoterapia	<p>Hidratación vigorosa por vía IV o PO (al menos 2 L/m²/día) durante la fase de citorreducción y de quimioterapia (QT).¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tener precaución con los balances hídricos, y en pacientes con insuficiencia renal crónica y/o cardíaca.
Hemoderivados	<p>Se deben utilizar hemoderivados filtrados para mantener los recuentos adecuados de plaquetas y eritrocitos.¹</p>
Anticoagulantes	<p>No se recomienda la heparina ni antifibrinolíticos como profilaxis.¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • En caso de trombosis arterial o venosa graves se puede considerar el uso de heparina y/o fibrinolíticos, y en caso de accidente cerebrovascular, de heparina fraccionada.
Factores de crecimiento	<p>G-CSF en caso de infección grave en el contexto de neutropenia post-QT. No se recomienda el uso de agentes eritropoyéticos o trombopoyéticos.¹</p>
Antieméticos	<p>Se pueden utilizar fármacos como ondasetrón, granisetron, benzodiazepinas adyuvantes y metoclopramida en caso de náuseas y vómitos.¹</p>
Profilaxis infecciosa	<p>Se recomienda realizar profilaxis antifúngica, antibacteriana (con quinolonas), y de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (con cotrimoxazol si reciben fludarabina).¹</p>
Profilaxis y tratamiento del síndrome de lisis tumoral (SLT)	<p>Las recomendaciones de profilaxis, hidratación y fármacos utilizados en SLT dependen del sistema de puntuación basal de SLT.¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe utilizar rasburicasa en pacientes con SLT clínica o hiperuricemia, y tratar posibles hiperpotasemias, hiperfosforemias, acidosis, hipocalcemias, fracaso renal y oligoanuria en caso de que ocurran.
Tratamiento de hiperleucocitosis	<p>Hidroxiurea o inicio precoz de la QT intensiva. La eficacia de la leucaféresis es controvertida, pero suele recomendarse en leucocitosis extremas.¹</p>

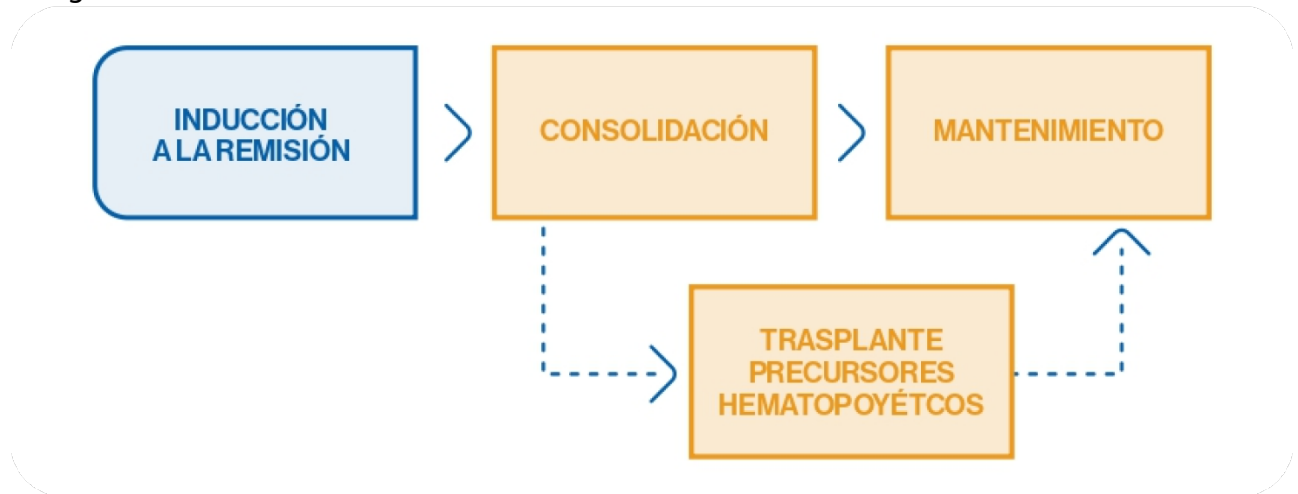
Tratamiento de 1ª línea

El tratamiento inicial evalúa si un paciente se considera candidato para quimioterapia de inducción intensiva, y si existen ciertos marcadores moleculares específicos.¹

Tratamiento en pacientes candidatos a

tratamiento intensivo

Image



Inducción²

- 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.
- Los pacientes que presentan una respuesta parcial (RP) tras el 1r ciclo de inducción se puede recomendar administrar un 2º ciclo idéntico.
- En los pacientes con mutaciones de FLT3 considerar la adición de midostaurina en los días 8-21 de inducción.
- En los pacientes con LMA CBF se puede valorar gemtuzumab ozogamicina desde la inducción.

Tratamiento post remisión

Consolidación:²

- El régimen óptimo y el número de ciclos no están bien establecidos. Tras 1 - 2 ciclos de consolidación pueden 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:

- 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:

- Repetir 3+7 de la inducción.

Adición de terapia dirigida²

- En los pacientes con mutaciones en FLT3 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-TPH²

- Opción de elección en pacientes con citogenética favorable o NPM1 con FLT3-ITD negativo/ratio baja y/o con una EMR negativa o CEBPA bialélico con cariotipo normal 0 de riesgo intermedio.

Intensificación con alo-TPH²

- 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.

Mantenimiento²

- Considerar mantenimiento con midostaurina (hasta 12 ciclos, días 1-28 por ciclo) en pacientes con mutación FLT3 tras la finalización del último ciclo de consolidación.
-

Tratamiento de 1ª línea - Pacientes ancianos

Características de la LMA en el anciano

El tratamiento de la LMA en el anciano puede variar respecto al del paciente joven. Los pacientes ancianos presentan diversas desventajas respecto a los jóvenes, como por ejemplo:²

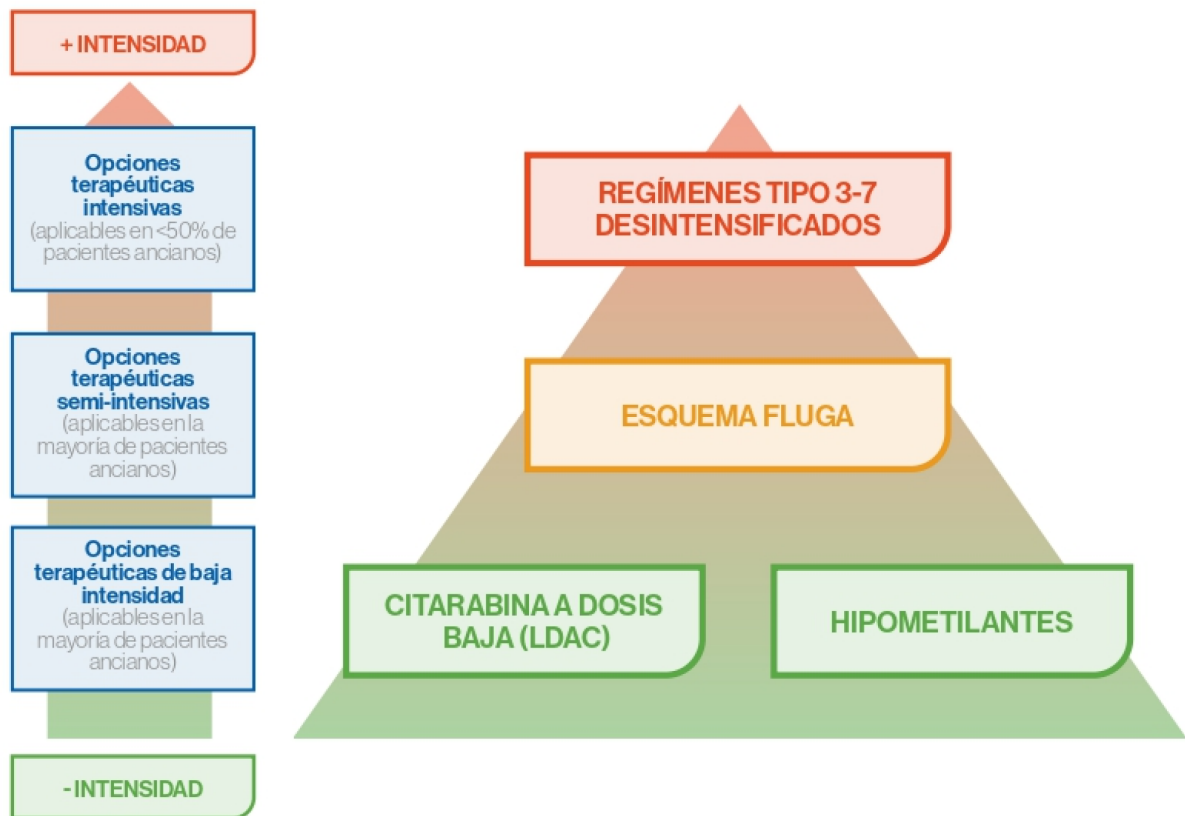
- Peor ECOG y más comorbilidades.
- Peor tolerancia al tratamiento (solo 25% de los pacientes ≥ 60 años toleran >2 ciclos de Ara-C en altas dosis).
- Peor tolerancia a neutropenia prolongada, lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones.

- Características biológicas de mal pronóstico (cariotipo desfavorable en $>1/3$ de los pacientes, favorable en $<5\%$).
- Resistencia a múltiples citostáticos (expresión PgP/MDR1 en 72% de los casos).
- Mayor frecuencia de LMA secundaria ($>30\%$).
- Generalmente no es posible trasplante de progenitores alogénicos (TPH) ni intensificación con QT (curaciones $<5-10\%$).

Terapia en ancianos

Aunque no existe un tratamiento estándar en los pacientes ancianos con LMA, se pueden considerar diversas opciones:²

Image



Image

Regímenes tipo 3-7 desintensificados

- Idarrubicina 8 – 12 mg/m²/día IV x 3 días + Citarabina 100 mg/m²/día x 5 – 7 días.²
- Difícil dar más de 1 – 2 ciclos.²
- TPH sólo posible en una minoría.²
- A considerar en pacientes <70 años, sin comorbilidades, ECOG < 2 y perfil genético no desfavorable.²
- 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.²

Image

Esquema Fluga

2 – 3 ciclos de inducción con:²

- 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).

Estos ciclos se siguen con un tratamiento de mantenimiento hasta que el paciente padezca una recaída o progresión.²

Image

Citarabina a dosis baja (LDAC)

Terapia LDAC (*low-dose cytarabine*): 20 – 40 mg/m²/día SC x 10 – 14 días. Solo se ha demostrado mejor que la hidroxiurea.²

Hipometilantes

Decitabina IV (20 mg/m² días 1 – 5) o azacitidina SC (75 mg/m² días 1 – 7 o 5 – 0 – 2).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).²

Image

Opciones terapéuticas experimentales²

De elección, ensayos clínicos disponibles

Fármacos dirigidos a dianas moleculares

Anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosin-kinasas, inhibidores de vías *hedgehog*, inhibidores de BCL2, inhibidores de IDN, y agentes diferenciadores.²

Quimioterapia convencional

Suelen ser peor tolerados por toxicidad hematológica y extrahematológica.²

Tratamientos aprobados recientemente por la FDA³

Indicados para pacientes ancianos y LMA de nuevo diagnóstico:³

Image

Fármaco/ régimen	Indicación aprobada	Edad en el estudio	N	RO, %	RC, %	RCI, %	Muerte temprana a 30 días, %	Supervivencia
Midostaurina + quimioterapia intensiva (QI)	LMA FLT3 ^{MUT}	18-59	360	-	59	N/A	4,5	51,4 a los 4 años
Daunorrubicina + citarabina liposomal	tLMA, LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	60-75	153	47	37	10	5,9	Mediana, 9,6 meses
Gentuzumab ozogamicina	Adultos de nuevo diagnóstico con LMA CD33+ con QI	50-70	135	81	70	11 (RCp)	3,8	Mediana, 27,5 meses
Glasdegib + citarabina a dosis bajas (LDAC)	>75 años o no aptos para QI	63-92	88	27	17	10	N/A	Mediana, 8,8 meses
Venetoclax + agente hipometilante (HMA)	LMA de nueva aparición en pacientes con ≥75 años o no aptos para QI	65-86	145	67	37	30	3	Mediana, 17,5 meses
Venetoclax + citarabina a dosis bajas (LDAC)	LMA de nueva aparición en pacientes con ≥75 años o no aptos para QI	63-90	82	54	26	28	6	Mediana, 10,1 meses
Ivosidenib	LMA de nueva aparición en pacientes con ≥75 años y/ono aptos para QI con IDH1MUT	64-87	34	42	30	12 (RCh)	N/A	N/A

Referencias

1. **Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-447.**
2. **Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de hematología Clínica. Capítulo 3.3. Leucemia mieloide aguda (6ª edición). 2019. Disponible en: <https://www.go-space.es/hematologia/C03leucemiamieloide2019.pdf>**
3. **DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. Blood. 2020 Jan 9;135(2):85-96.**

Seguimiento y evaluación de la respuesta

A la hora de hacer el seguimiento del paciente, se debe realizar una evaluación principal de la respuesta no más allá del día 28-35 desde la inducción y/o cuando se detecte recuperación de parámetros hematológicos en sangre periférica. La valoración de la respuesta debe basarse en el examen citomorfológico de la médula ósea y la sangre periférica. En caso de duda, repetirla al cabo de una semana.¹

Según los resultados, los pacientes podrán presentar uno de los siguientes tipos de respuesta:¹

Image

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 x 10⁹/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 x 10⁹/L y/o neutrófilos <1 x 10⁹/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).

Extraído de Sanz MA, et al. 2019.¹

Tratamiento de la LMA recaída o refractaria a primera línea (1)

Image

LMA recaída

- Factores a tener en cuenta antes de decidir el tratamiento:¹
 - 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).¹
- Esquemas de rescate: incluyen 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.¹
- FLAG-IDA: (RC 40 – 50%).¹
- Alo-TPH en RC2.¹
- Si no se alcanza RC2, valorar protocolos investigacionales de alo-TPH secuencial.¹
- 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.¹

LMA refractaria

- En los pacientes < 55 – 70 años debe intentarse un alo-TPH tras alcanzar RC/RCi con un esquema de rescate.¹
- Inclusión en ensayo clínicos (primera opción).¹
- Esquemas terapéuticos de rescate:¹
 - 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%)
- Protocolos investigacionales de alo-TPH secuencial a considerar (pacientes menores de 45 – 50 años, sin acceso a ensayos clínicos, o refractarios primarios a varias líneas y con donante apropiado).¹
- 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.¹

Tratamientos aprobados recientemente por la FDA (2)

Indicados para pacientes con LMA recaída o refractaria:²

Image

Fármaco/ régimen	Indicación aprobada	Edad en el estudio	N	RO, %	RC, %	RCI, %	Muerte temprana a 30 días, %	Supervivencia, mediana de meses
Gentuzumab ozogamicina	Adultos con LMA recaída/refractaria CD33+ y QI	50-70	135	81	70	11 (RCp)	3,8	27,5
Ivosidenib	LMA recaída/ refractaria IDH1 ^{MUT}	18-89	258	34	22	12	7	8,8
Enasidenib mesilato	LMA recaída/ refractaria IDH1 ^{MUT}	19-100	214	29	20	9	5	8,8
Gilteritinib fumarato	LMA recaída/ refractaria IDH1 ^{MUT}	19-85	247	34	21	13 (RCh)	2	9,3

Referencias

1. **Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de hematología Clínica. Capítulo 3.3. Leucemia mieloide aguda (6ª edición). 2019. Disponible en: <https://www.go-space.es/hematologia/C03leucemiamieloide2019.pdf>**
2. **DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. Blood. 2020 Jan 9;135(2):85-96.**

Source URL: <https://www.pro.novartis.com/es-es/hematopro/patologias/lma/sobre-lma>