

Recomendaciones PETHEMA 2025

PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MELOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES ANCIANOS (70+) Y/O NO CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA (*UNFIT*)

Guía asistencial del Paciente Anciano-Paciente *Unfit* (Guía PAPU-70+)

Coordinadores:

Dr. Pau Montesinos Fernández

Dra. Eva Barragán González

Dr. Bruno Paiva

Dra. Pilar Lloret Madrid

Coordinador clínico

Pau Montesinos

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Coordinadores de laboratorio

Eva Barragán

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Bruno Paiva

Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona

Coordinadora de biometría

Pilar Lloret

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Comité científico y de redacción

Aitor Abuín Blanco

Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

Eliana Aguiar

Hospital de São João, Porto, Portugal

Lorenzo Algarra

Hospital General Universitario de Albacete

Juan Manuel Alonso-Domínguez

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

María Luz Amigo

Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

Juan Bergua

Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Teresa Bernal

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Blanca Boluda

Hospital de Manises, Valencia

Carmen Botella

Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante

María Ángeles Focillas

Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

Raimundo García

Hospital General Universitario de Castellón

Jorge Labrador

Hospital Universitario de Burgos

David Martínez-Cuadrón

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

María José Mela Osorio

FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina

Mayte Olave

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Eduardo Rodríguez-Arbolí

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Carlos Rodríguez-Medina

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

Rebeca Rodríguez-Veiga

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Alicia Roldán

Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid

Mónica Romero

Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile

Josefina Serrano

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Claudia Sossa

FOSCAL, Bucaramanga, Colombia

Susana Vives

Institut Català d'Oncologia Badalona, Barcelona

Edita:



© de la edición: Fundación PETHEMA, 2025

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.

ISBN: 978-84-09-79266-5

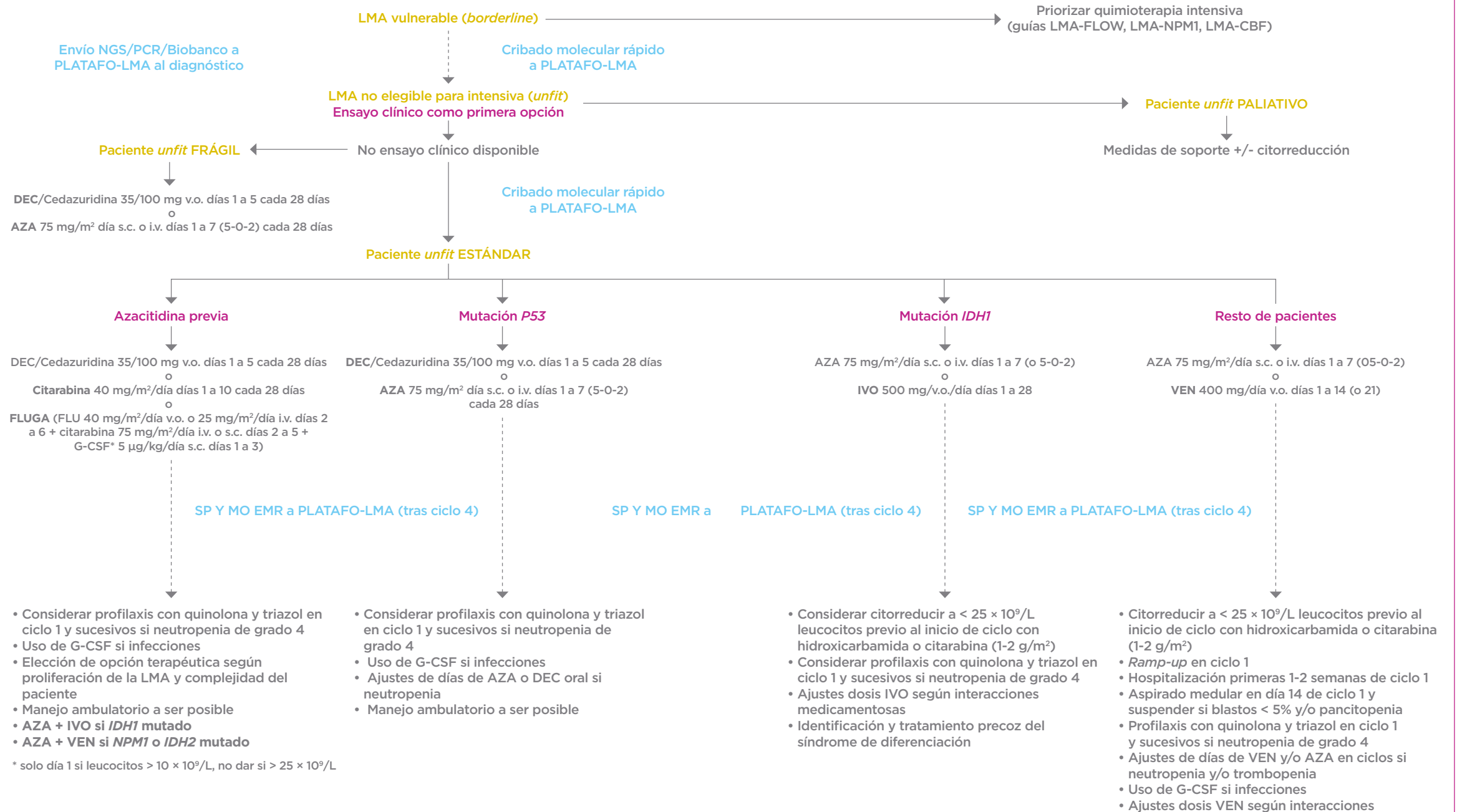
Este documento es una guía para el tratamiento del anciano y del paciente *unfit* con leucemia mieloblástica aguda de nuevo diagnóstico.

Estas recomendaciones han sido acordadas y aprobadas por el Comité Científico del Grupo PETHEMA.

Índice

Protocolo PETHEMA LMA PAPU (70+)	6
PLATAFO-LMA (www.platafolma.org)	8
1. Introducción	11
1.1. Antecedentes del tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes ancianos <i>y/o unfit</i>	11
1.2. Papel de venetoclax y otros inhibidores de BCL2	14
1.3. Papel de ivosidenib y otros inhibidores de IDH1	18
1.4. Papel de decitabina/cedazuridina oral y otros hipometilantes orales	18
1.5. Abordaje de los pacientes ancianos <i>y/o unfit</i> con leucemia mieloide aguda secundaria previamente tratada con hipometilantes	19
1.6. ¿Cómo se define el paciente <i>unfit</i> ?	19
1.7. Racional del protocolo para pacientes ancianos y pacientes <i>unfit</i> (PAPU 70+)	23
2. Objetivos del protocolo	26
3. Población diana	27
4. Estudios diagnósticos y estratificación pronóstica	29
4.1. Estudios de laboratorio	29
4.2. Clasificación de la leucemia mieloide aguda	33
4.3. Clasificación funcional de los pacientes en el algoritmo terapéutico	33
4.4. Estratificación genética y pronóstica en el algoritmo terapéutico	34
5. Algoritmo de tratamiento LMA-PAPU 70+	35
5.1. Sospecha diagnóstica de leucemia mieloide aguda	35
5.2. Tratamiento del paciente <i>unfit</i> paliativo	36
5.3. Tratamiento del paciente <i>unfit</i> frágil	36
5.4. Tratamiento del paciente <i>unfit</i> estándar	36
5.5. Duración de los tratamientos	37
6. Descripción de los esquemas terapéuticos	41
6.1. Decitabina/Cedazuridina	41
6.2. Azacitidina	43
6.3. Bajas dosis de citarabina	45
6.4. Ivosidenib + azacitidina	46
6.5. Venetoclax + azacitidina	52
6.6. FLUGA	56
7. Profilaxis y tratamiento de la recaída meníngea	60
8. Medidas generales de soporte aconsejadas	61
8.1. Hidratación	61
8.2. Síndrome de lisis tumoral	61
8.3. Transfusiones	62
8.4. Anticoagulantes	63
8.5. Factores de crecimiento	63
8.6. Antieméticos	63
8.7. Infecciones	64
9. Criterios de respuesta y recaída	65
9.1. Remisión completa	65
9.2. Remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta	65
9.3. Remisión parcial	66
9.4. Fracaso terapéutico	67
10. Monitorización clínica y analítica	69
10.1. Balance inicial de la leucemia mieloide aguda	69
10.2. Controles analíticos	70
10.3. Estudios de médula ósea y evaluación de la respuesta	70
11. Consideraciones éticas	73
12. Referencias	75
Anexos	78

Protocolo PETHEMA LMA PAPU (70+)



PLATAFO-LMA (www.platafolma.org)

Plataforma de diagnóstico y seguimiento para realizar una caracterización biológica molecular estandarizada en pacientes adultos con LMA.



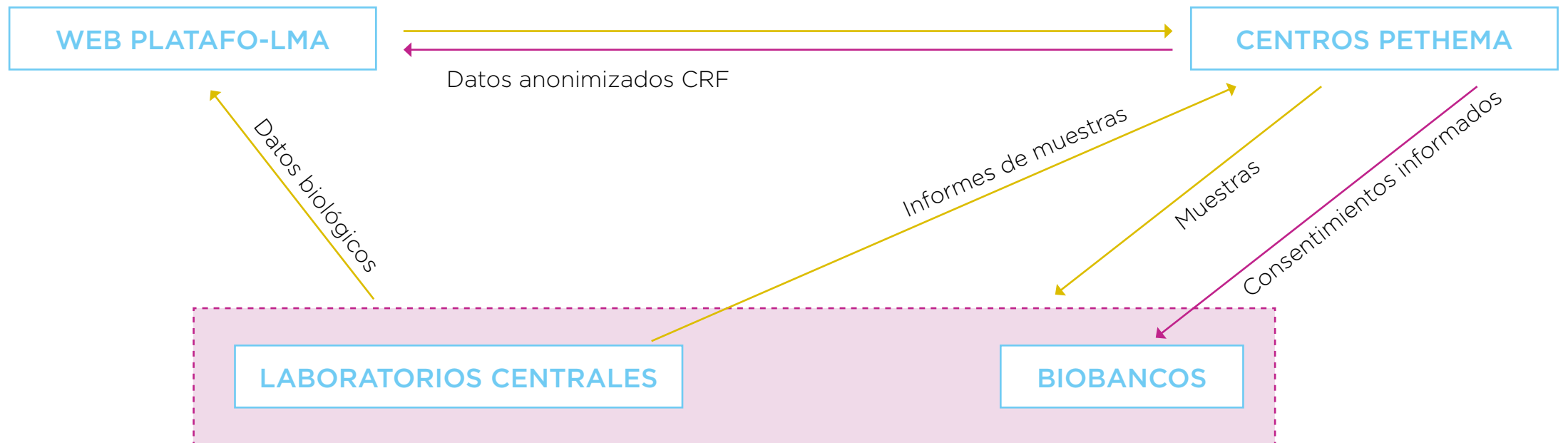
Laboratorio referencia



Biología molecular



Biobanco



1. Introducción

1.1. Antecedentes del tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes ancianos y/o unfit

Las actuales recomendaciones para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes ancianos y/o no candidatos a quimioterapia intensiva (de edad mayor o igual a 70 años, fundamentalmente) de nuevo diagnóstico incluyen diferentes opciones terapéuticas, habiendo cambiado el panorama en los últimos 5-10 años⁽¹⁾. En la década de los 2010 se implementaron los regímenes de baja intensidad como los hipometilantes (HMA) en monoterapia o esquemas basados en bajas dosis de citarabina como el FLUGA, indicados fundamentalmente en pacientes mayores de 70 años, aunque su uso se extendió a pacientes de < 70 años (generalmente aquellos con comorbilidades). Estos cambios terapéuticos, sin embargo, no mejoraron la supervivencia global (SG) en los pacientes mayores, en comparación con la aproximación clásica de quimioterapia intensiva, de acuerdo con el estudio *VILMA* en pacientes con edad > 60 años del grupo PETHEMA⁽²⁾ (Figuras 1 y 2).

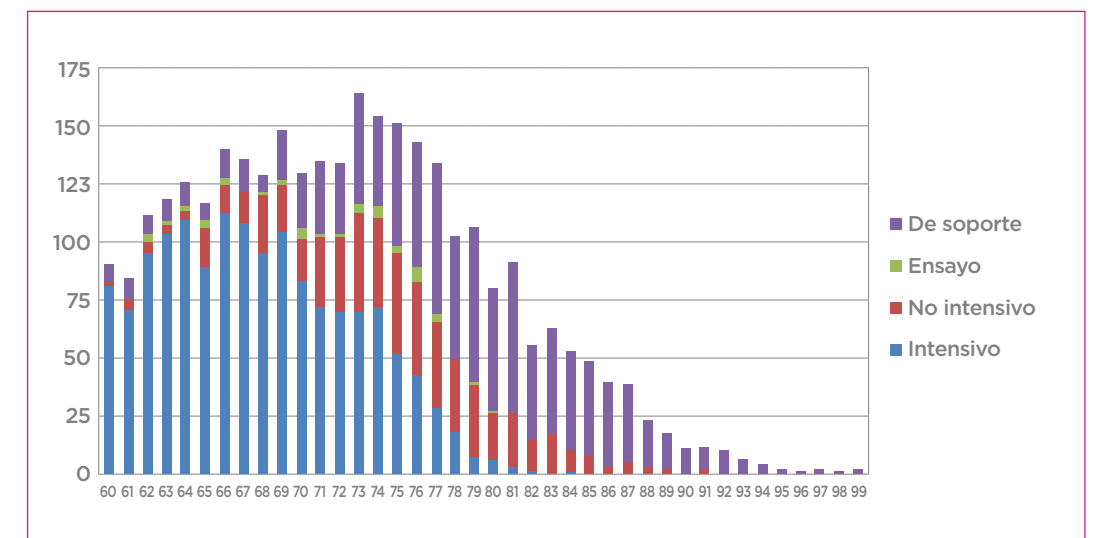


Figura 1. Evolución anual del tratamiento en pacientes de edad entre 60 y 99 años (2000-2013).

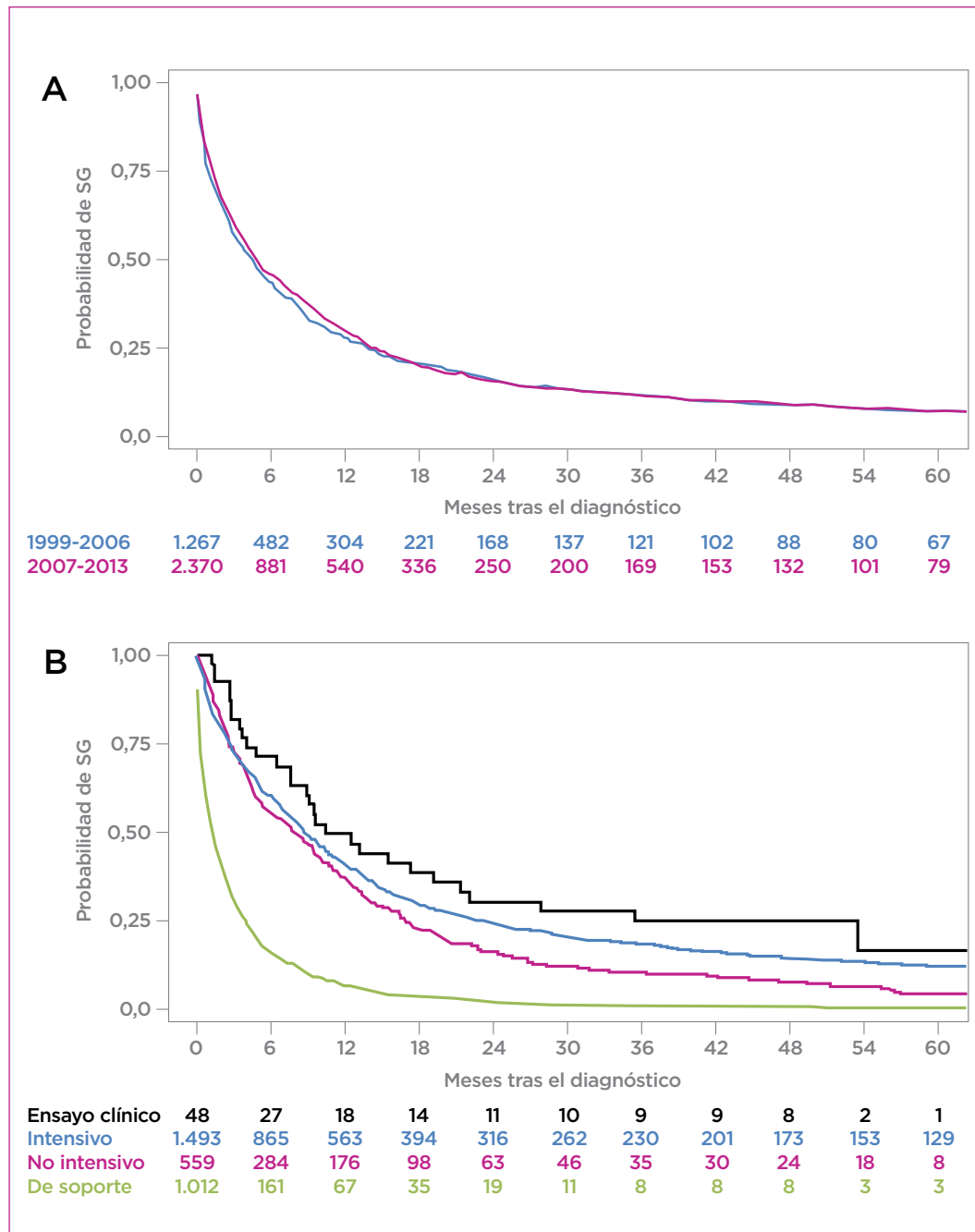


Figura 2. A: supervivencia global (SG) en pacientes de edad > 60 años por periodo en el registro PETHEMA; **B:** supervivencia de los pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda (LMA) según el tratamiento recibido.

El grupo PETHEMA llevó a cabo un ensayo fase 3 comparando un régimen semi-intensivo con FLUGA frente a monoterapia con azacitidina (AZA) en mayores de 65 años y este ensayo mostró una SG de 9,6 meses con AZA, significativamente mejor que FLUGA⁽³⁾.

En un metaanálisis del grupo PETHEMA junto a los grupos DATAML y SAL⁽⁴⁾, se pudo observar que, en pacientes de más de 70 años, el uso de quimioterapia intensiva ofrecía mayor tasa de remisiones completas (RC) y mejor SG a largo plazo. Por tanto, mientras no existan estudios bien diseñados (aleatorizados) que demuestren lo contrario, la inducción con quimioterapia intensiva (seguida de trasplante según los factores de riesgo) debe ser considerada la aproximación estándar en pacientes menores de 70 años candidatos a quimioterapia intensiva **(Figura 3)**.

Por otra parte, en el estudio fase 3 *INDACTION* realizado por el EORTC/GIME-MA en pacientes mayores de 60 años, se pudo observar que la administración de una pauta semiintensiva de decitabina (DEC) por 10 días podía ser mejor que la quimioterapia intensiva en aquellos pacientes mayores de 70 años y/o con cariotipo de alto riesgo, aunque el tamaño muestral de estos subanálisis no permitió mostrar ganancia significativa⁽⁵⁾.

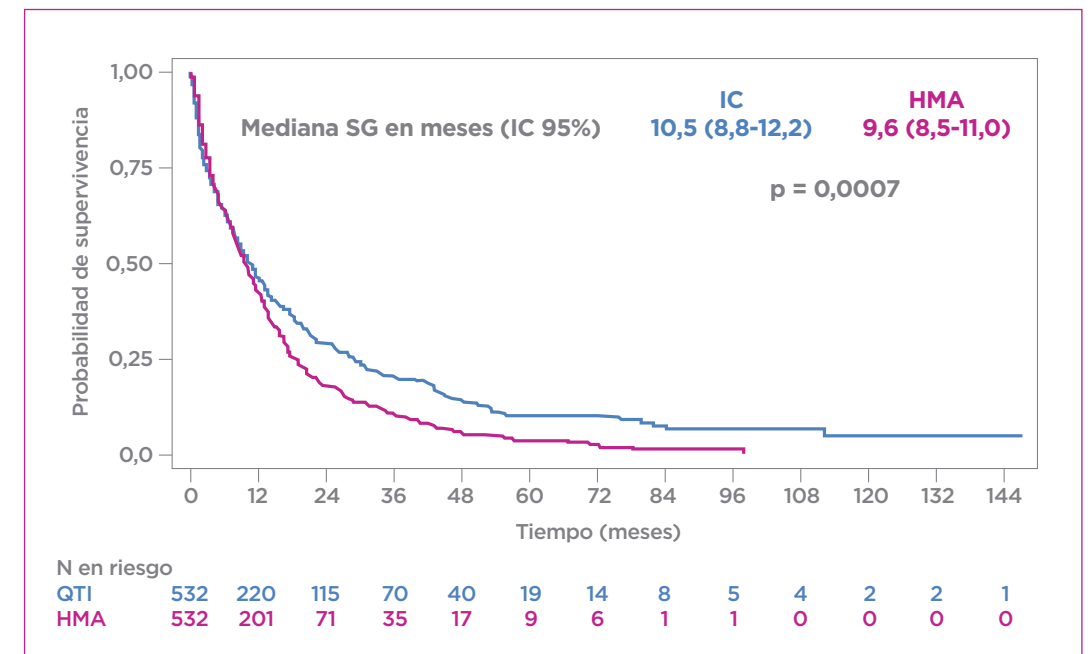


Figura 3. Análisis pareado de supervivencia global (SG) en pacientes de edad > 70 años (hipometilantes -HMA- vs. quimioterapia intensiva -QTI-).

1.2. Papel de venetoclax y otros inhibidores de BCL2

Sin duda, los ensayos fase 3 realizados con venetoclax (VEN), inhibidor de BCL2, comparándose en combinación con quimioterapia de baja intensidad (bajas dosis de citarabina -LDAC- o AZA) frente a monoterapia (LDAC o AZA), cambiaron el panorama terapéutico en los pacientes ancianos y/o *unfit* con LMA de nuevo diagnóstico. Mientras que el ensayo *VIALE-C* no demostró claro beneficio de VEN + LDAC frente a LDAC⁽⁶⁾, el ensayo *VIALE-A* fue positivo⁽⁷⁾, con una mejoría en tasas de RC y SG con la combinación VEN + AZA. Aunque los resultados iniciales parecían mostrar un posible *plateau* de SG a los 36 meses, los resultados a largo plazo confirmaban las diferencias en mediana de SG entre ambos grupos, aunque con más observación seguían ocurriendo las recaídas y muertes en el grupo VEN + AZA⁽⁸⁾. Cabe decir que el perfil de seguridad de la combinación VEN + AZA

mostró un incremento en los eventos adversos, especialmente mielotoxicidad y fiebre neutropénica, en comparación con AZA en monoterapia, aunque esto no se tradujo en un aumento de la mortalidad precoz.

Aunque los resultados del *VIALE-A* son muy esperanzadores (14,7 meses de SG), los beneficios en la vida real no han mimetizado el incremento de SG (10,3 meses en una revisión de más de 7.000 casos), aunque sí que se ha reproducido la mejoría en las tasas de RC⁽⁹⁾ (**Figuras 4 y 5**).

Cabe decir que dichas RC tras VEN + AZA muchas veces no corresponden a una verdadera mejora en la función medular de los pacientes (es decir, tan solo se produce una RC con recuperación plaquetaria incompleta -RCi- o un MLFS -*morphological leukemia-free state*-), posiblemente debido al incremento de la mielotoxicidad. Por este motivo, diversos grupos científicos han propuesto pautas reducidas de VEN (7 días o 14 días vs. los 28 días estándar)^(10,11) o bien realizar una

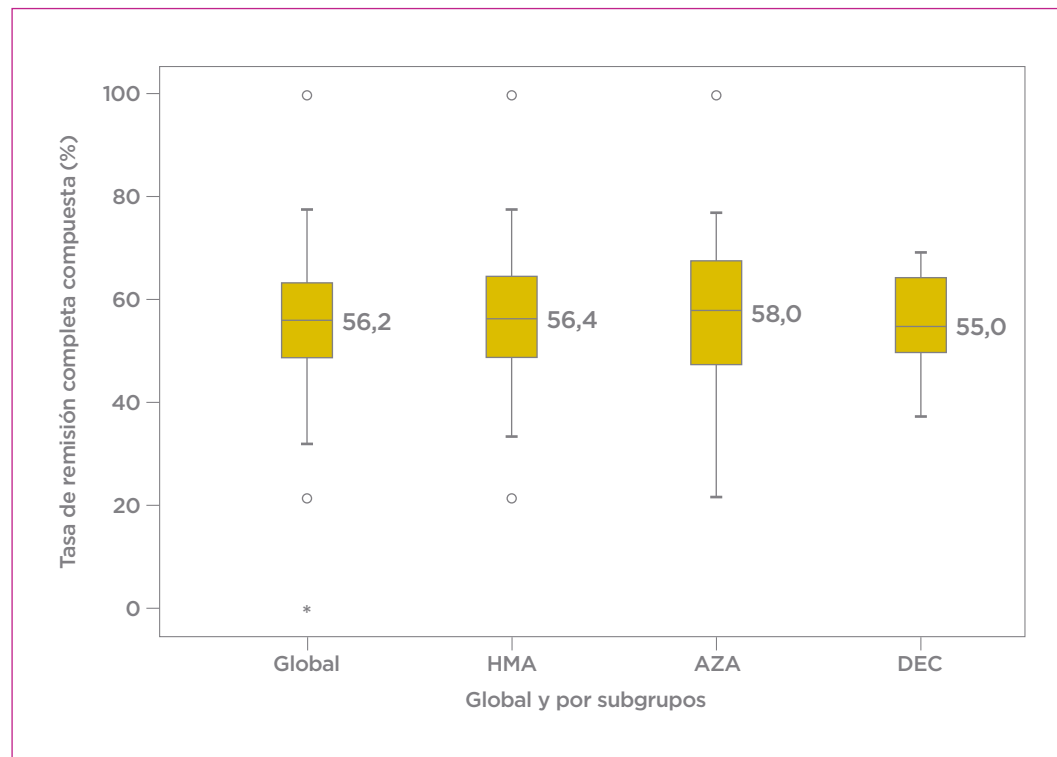


Figura 4. Tasas de respuesta completa (RC)/RC incompleta (RCi) en estudios de la vida real con regímenes basados en venetoclax (VEN). El tamaño de la muestra (número de estudios que reportan remisión completa compuesta) para cada grupo fue: global (incluyendo citarabina a dosis bajas y agentes hipometilantes -HMA-): 62; HMA: 62; azacitidina (AZA): 27; decitabina (DEC): 8. Mediana de remisión completa compuesta (rango intercuartílico): global 56,2 (48,8-63,3)%; AZA 58,0 (47,6-67,7)%; DEC 55,0 (50,0-62,2)%.

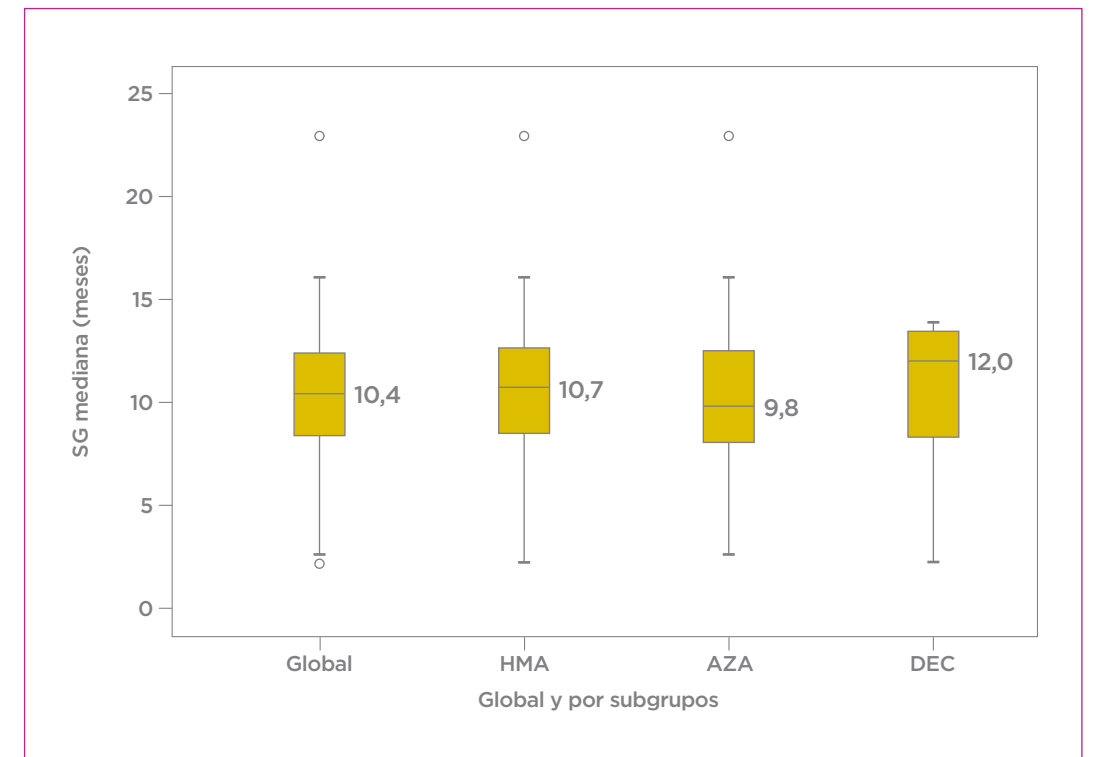


Figura 5. Supervivencia global (SG) en estudios de la vida real con regímenes basados en venetoclax (VEN). El tamaño de la muestra (número de estudios que reportan SG mediana) para cada grupo fue: global (incluyendo citarabina a dosis bajas y agentes hipometilantes -HMA-): 55; HMA: 55; azacitidina (AZA): 24; decitabina (DEC): 6. Mediana de SGm (rango intercuartílico): global 10,4 (8,4-12,4) meses; HMA 10,7 (8,5-12,7) meses; AZA 9,8 (8,2-12,5) meses; DEC 12,0 (8,9-13,5) meses.

evaluación medular precoz (por ejemplo, en el día 14 del primer ciclo) seguida de suspensión de VEN si no se observan blastos, con el fin de reducir la aplasia posquimioterapia. El debate sobre la duración óptima de VEN también ha llegado al desarrollo de futuras estrategias terapéuticas en la LMA. De hecho, los ensayos clínicos publicados y en curso, que prueban la adición de un tercer fármaco a la columna vertebral VEN + HMA, ya asumieron una exposición reducida a VEN durante la fase de inducción (de 14 a 21 días) y la fase de consolidación (de 7 a 14 días)⁽¹²⁻¹⁵⁾. En general, es aceptado que la mayoría de los pacientes no reciben las pautas completas de VEN, tanto en los primeros 2 ciclos de inducción como en ciclos posteriores de mantenimiento; fue reportado en el seguimiento a largo plazo del ensayo *VIALE-A* que la mediana de duración de la dosis de VEN fue de 21 días (rango: 1-42) por ciclo. A partir del ciclo 6, 101/146 (69%) pacientes con RC/RCi tuvieron una mediana de duración de la dosis de entre 15 y 21 días⁽⁸⁾, confirmando la reducción de dosis por toxicidad aun en un estudio inicialmente diseñado para dosis de 28 días. Debido a los problemas de mielotoxicidad e infecciones, también se recomienda generalmente que los pacientes tratados con VEN + AZA reciban profilaxis antifúngica y antibiótica mientras presenten alto riesgo de infecciones (es decir, cuando se prevé una neutropenia profunda y duradera).

En el ensayo *VIALE-A* se observaron subgrupos de pacientes que se beneficiaban especialmente de VEN + AZA. Estos fueron fundamentalmente los pacientes

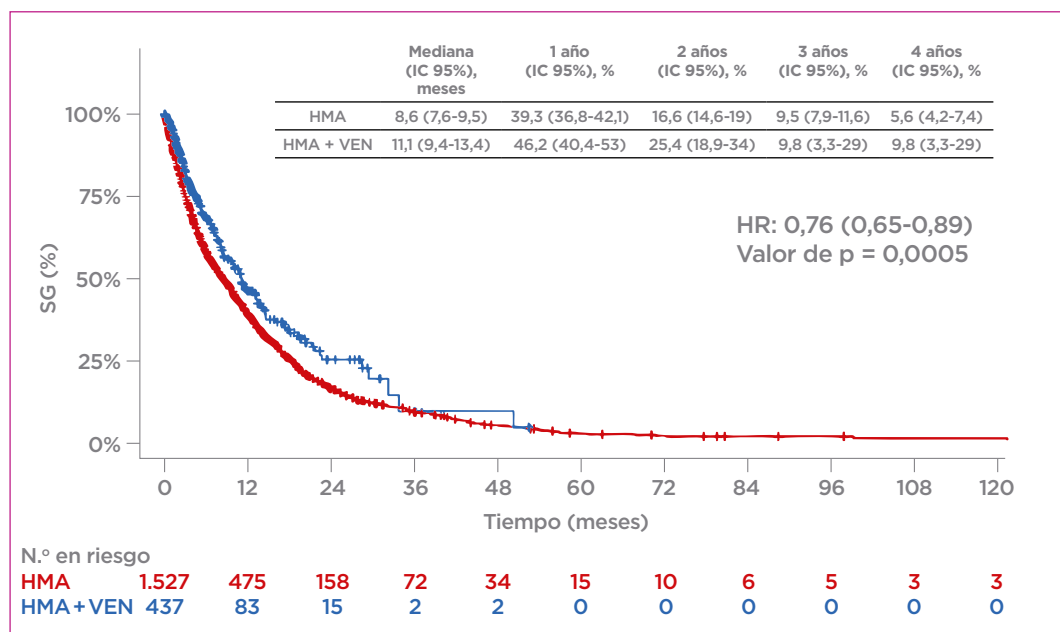


Figura 6. Supervivencia global (SG) en el registro PETHEMA: agentes hipometilantes (HMA) vs. venetoclax (VEN) + HMA.

con mutaciones en *NPM1* e *IDH2*, donde se observaron altas tasas de RC/RCi y una SG y duración de la respuesta duraderas. Además, se han propuesto y validado clasificaciones pronósticas basadas en las alteraciones moleculares (ELN 2024)⁽¹⁶⁾, que pueden ser útiles a la hora de indicar VEN + AZA en primera línea. En particular, los pacientes con mutación en *P53* parecen no beneficiarse de la adición de VEN y, por lo tanto, se acepta que estos pacientes puedan recibir una monoterapia con HMA para evitar un exceso de toxicidad sin beneficios terapéuticos claros de VEN + AZA⁽¹⁷⁾.

De acuerdo con un análisis reciente del grupo PETHEMA⁽¹⁸⁾, los beneficios de VEN combinado con HMA parecen claros en aquellos pacientes *unfit* con LMA *de novo* (es decir, sin antecedentes de otra neoplasia o de un síndrome mielodisplásico -SMD- y/o síndrome mieloproliferativo crónico -SMPC-), donde se reproducen los hallazgos del *VIALE-A* (mediana de SG: 14,1 meses) (Figura 6). Sin embargo, en los pacientes con LMA secundaria, no parece haber un claro beneficio en SG de VEN + HMA frente a HMA en monoterapia (Figura 7).

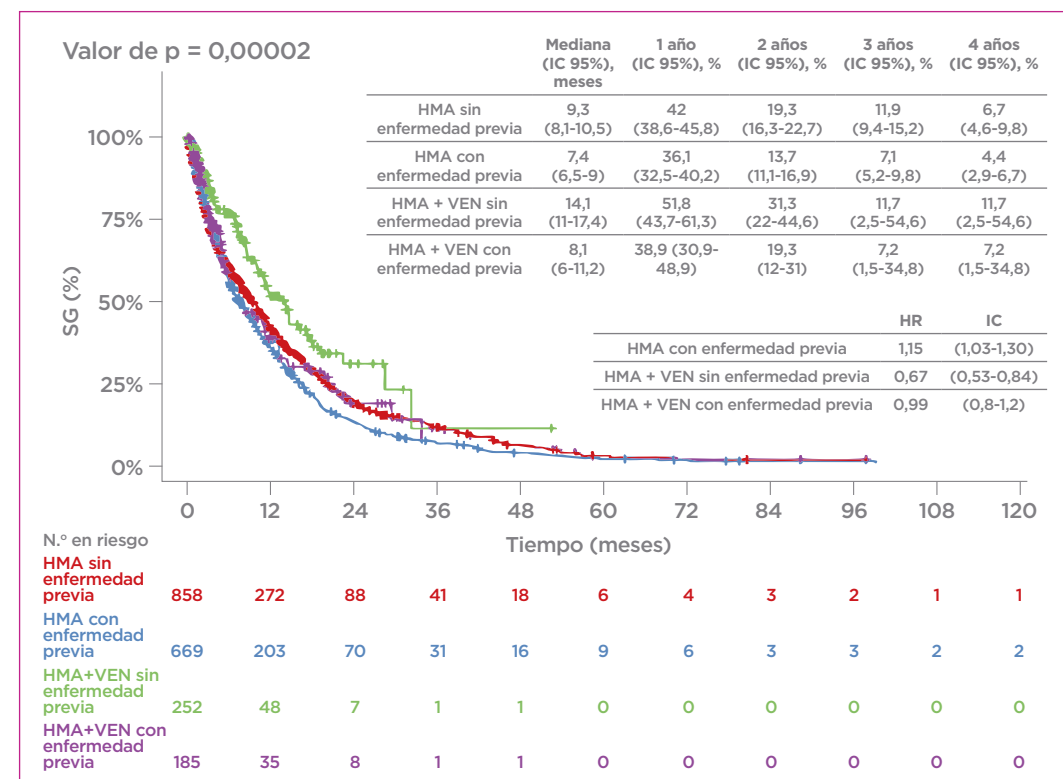


Figura 7. Supervivencia global (SG) en el registro PETHEMA: agentes hipometilantes (HMA) vs. venetoclax (VEN) + HMA según los antecedentes de neoplasia y/o síndrome mielodisplásico (SMD) o síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC).

Actualmente, se están desarrollando otros inhibidores de BCL2 orales, como sonrotoclastax o lisaftoclastax, y, aunque estos se encuentran en fases precoces de desarrollo y se deberán comparar con VEN, la información preliminar sugiere que podrían ser equivalentes a VEN. Estos fármacos se están desarrollando en pautas más cortas de inhibidor de BCL2 (7 a 21 días).

1.3. Papel de ivosidenib y otros inhibidores de IDH1

En el ensayo fase 3 *AGILE* para pacientes *unfit* con mutaciones *IDH1*⁽¹⁹⁾, un esquema de ivosidenib (IVO), inhibidor de *IDH1*, combinado con AZA, fue superior en tasas de RC y SG comparado con AZA en monoterapia. Este ensayo clínico consta de un tamaño muestral limitado, porque fue detenido precozmente por el comité independiente de monitorización de datos al observarse una neta superioridad en la SG de la rama experimental. Los resultados a largo plazo confirmaron la superioridad de IVO + AZA frente a la monoterapia⁽²⁰⁾.

A diferencia de los inhibidores de BCL2 que son proapoptóticos y potencian la citotoxicidad de los análogos nucleósidos, los inhibidores de *IDH* funcionan como agentes diferenciadores y, por tanto, no producen tanta mielotoxicidad. Esto se pudo objetivar en el ensayo *AGILE*, donde la rama IVO + AZA tuvo menos neutropenia y menos infecciones comparada con la rama AZA en monoterapia. Sin embargo, IVO no está exento de efectos secundarios, incluyendo neutropenia y trombocitopenia, y hay que prestar especial atención al posible desarrollo del síndrome de diferenciación. Los pacientes tratados con esta combinación deben ser igualmente estrechamente monitorizados y puede ser recomendable también en ciertas circunstancias la administración de profilaxis antifúngica y antibiótica.

Aunque no existen comparaciones directas entre IVO + AZA frente a VEN + AZA en pacientes con mutación *IDH1*, los datos apuntan a que IVO + AZA puede ofrecer al menos similares tasas de RC y quizá una SG más prolongada, con menos toxicidad asociada en general. Sin embargo, esto debe ser confirmado en estudios en la vida real no sesgados.

Cabe mencionar que otros inhibidores de *IDH1*, como olutasidenib, han demostrado resultados similares a IVO en situación de recaída/refractariedad, pero no existen estudios bien diseñados para primera línea en paciente *unfit IDH1* con ese fármaco.

1.4. Papel de decitabina/cedazuridina oral y otros hipometilantes orales

En el ensayo fase 3 *ASCERTAIN* se demostró bioequivalencia entre DEC/cedazuridina oral (DEC oral) y DEC intravenosa (i.v.), con tasas de RC y perfil de toxicidad similares, en pacientes con LMA no candidatos a quimioterapia intensiva⁽²¹⁾. Aunque no existen datos sólidos en la vida real ni estudios comparando DEC oral

frente a DEC i.v., los datos del ensayo *ASCERTAIN* sugieren que el uso de DEC oral en monoterapia podría facilitar el manejo de los pacientes *unfit* en los que sus condiciones biológicas (por ejemplo, *P53*) o físicas/sociales (por ejemplo, edad o comorbilidad que otorguen demasiada fragilidad) no aconsejen el uso de VEN + AZA.

Combinaciones con DEC oral y otros fármacos, como VEN, están en desarrollo, pero su uso aún debe ser considerado solo en un contexto experimental, hasta que no dispongamos de ensayos fase 3 que prueben su equivalencia a combinaciones establecidas. También se ha desarrollado AZA oral, pero su indicación es el mantenimiento en monoterapia tras quimioterapia intensiva (ensayo fase 3 *QUAZAR*) y, por tanto, no tiene evidencia para su uso en pacientes *unfit* de nuevo diagnóstico.

1.5. Abordaje de los pacientes ancianos y/o unfit con leucemia mieloide aguda secundaria previamente tratada con hipometilantes

Los pacientes con LMA secundaria previamente tratados con HMA generalmente serán aquellos con una fase previa de SMD, SMD/SMPc o SMPc que han recibido AZA para el tratamiento de estas enfermedades preleucémicas; representan probablemente uno de los mayores retos terapéuticos (incluso más que el abordaje de aquellos con mutaciones en *P53*). Un factor limitante en estos pacientes es la falta de evidencia sólida respecto a su manejo, puesto que son casi siempre excluidos de los ensayos clínicos en fases tardías (el ensayo *AGILE* y el *VIALE-C* serían las excepciones más notables). En un estudio del grupo PETHEMA⁽²²⁾, estos pacientes tuvieron una mediana de supervivencia muy pobre y no se observó superioridad de ninguna aproximación terapéutica no intensiva sobre otra, incluyendo VEN + AZA. En este contexto, se pueden justificar diferentes alternativas, quizá primando la prudencia y ofreciendo las opciones menos tóxicas, y validar su uso y resultados en futuros análisis. Sin embargo, estos pacientes deberán realizarse un cribado molecular completo al diagnóstico de LMA, ya que pueden presentar o adquirir mutaciones que les permitan acceder a medicina de precisión (por ejemplo, mutaciones en *IDH1*).

1.6. ¿Cómo se define el paciente unfit?

Nota: este apartado solo pretende disertar sobre este tema tan controvertido, aunque al final se ofrecen unas recomendaciones prácticas al respecto.

Sin duda, no existe una definición del paciente *unfit* (no candidato para recibir quimioterapia intensiva) en LMA. Quizá sería más fácil definir al paciente candidato a quimioterapia intensiva, pudiendo ser una definición apropiada la siguiente:

“Aquel paciente que, por el motivo que sea recibe, con mayor o menor éxito, un tratamiento inicial de inducción a la remisión con un régimen de quimioterapia intensiva, generalmente basado en la combinación de una antraciclina con citarabina a dosis altas o intermedias, con o sin otros agentes”. Obviamente, esa propuesta de definición antagónica es inequívoca y rinde cuenta de la **ausencia total de criterios definidos para lo que se considera un paciente unfit o no candidato a quimioterapia intensiva estándar**. Sin embargo, debemos recordar que los ensayos clínicos que han conducido a la aprobación de los regímenes para paciente *unfit* arriba descritos se han basado generalmente en los **criterios de Ferrara**⁽²³⁾, que resumimos a continuación:

El sujeto es considerado no elegible para la terapia de inducción con quimioterapia estándar si cumple alguno de los siguientes criterios:

- **Edad \geq 75 años o edad \geq 18 a 74 años con al menos una de las siguientes comorbilidades relevantes:**
 - Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 o 3.
 - Comorbilidad cardíaca relevante: antecedentes cardíacos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) que requiera tratamiento o fracción de eyección \leq 45-50% o angina crónica.
 - Comorbilidad pulmonar relevante: capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) \leq 65% o volumen de aire exhalado en el primer segundo (FEV1) \leq 65%.
 - Comorbilidad renal relevante: aclaramiento de creatinina \geq 30 a $<$ 45 mL/min.
 - Insuficiencia hepática moderada con bilirrubina total $>$ 1,5 a \leq 3,0 \times límite superior de la normalidad (LSN).
 - Cualquier otra comorbilidad que el médico considere incompatible con la quimioterapia intensiva (en esos casos, debe ser revisada y aprobada por el coordinador antes de la inclusión en el ensayo).

Cabe destacar que para la inclusión en los ensayos clínicos, generalmente el sujeto debe tener: 1) una función renal adecuada, demostrada por un aclaramiento de creatinina \geq 30 mL/min, calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault; 2) una función hepática adecuada, demostrada mediante: a) aspartato aminotransferasa (AST) \leq 3,0 \times LSN*; b) alanina aminotransferasa (ALT) \leq 3,0 \times LSN*; bilirrubina \leq 1,5 \times LSN* (* a menos que se considere que se debe a afectación orgánica leucémica); y además cualquiera de las otras comorbilidades no deben ser excesivas (por ejemplo, no se permite que tenga una insuficiencia respiratoria o una infección no controlada).

Así, estos criterios de Ferrara (adaptados) podrían servir de guía para la consideración de paciente *unfit* y, por tanto, para la indicación de un tratamiento no intensivo. Sin embargo, existen muchos otros factores que considerar a la hora de seleccionar un paciente para recibir tratamiento dentro de este protocolo para pacientes *unfit*.

Hay que tener en cuenta sin duda el ECOG, que no deja de ser una escala funcional y subjetiva, por lo que refleja indirectamente la percepción clínica (y quizá por eso es tan útil). Es muy importante valorar fundamentalmente el ECOG previo a la aparición de la LMA, puesto que en ocasiones el paciente puede haber presentado un deterioro agudo debido a alguna complicación sobrevenida de la LMA (como, por ejemplo, una infección, una anemia intensa o un síndrome tumoral), sin que el ECOG a la presentación de la LMA refleje verdaderamente la reserva funcional del paciente.

También hay que valorar las condiciones sociales y el apoyo familiar, la distancia a un hospital de referencia que pueda permitir un tratamiento más o menos complejo y, por supuesto, la preferencia del paciente y de su entorno familiar.

Aunque existen diferentes métodos para realizar una valoración geriátrica (VG) integral, hay que ponderar la dificultad de realizarla sistemáticamente, así como las escasas validaciones en la práctica habitual. Sin embargo, se puede recomendar la realización de estas escalas para tener una mayor guía en la toma de decisiones, si así lo estima el equipo médico que trate al paciente. A continuación, detallamos diferentes posibilidades para la VG:

- **Actividades básicas de la vida diaria** (*activities of daily living* -ADL-): escalas de valoración funcional en relación con la capacidad para desarrollar ADL, como vestirse o asearse, o actividades instrumentales de la vida diaria (*instrumental activities of daily living* -IADL-), como comprar, cuidar de la casa o tomar la medicación, que reflejan la independencia en el hogar y en la comunidad⁽²⁴⁾. Se ha documentado que pacientes con LMA presentan dependencia en IADL a pesar de una buena puntuación ECOG⁽²⁵⁾. En estudios realizados en pacientes con LMA se ha puesto de manifiesto que la necesidad de ayuda según la ADL y la IADL se asocia a peor supervivencia, con independencia de la edad, los factores de riesgo citogenético y la Karnofsky Performance Scale (KPS)⁽²⁴⁾.
- **Test de función física:** la aplicación de diferentes pruebas para medir la función física, como la velocidad al caminar, puede redefinir la capacidad funcional en aquellos casos con buen ECOG. La prueba Short Physical Performance Battery (SPPB) consiste en valorar al paciente desde 3 puntos de vista: equilibrio, velocidad de la marcha y fuerza y resistencia del tren inferior. En pacientes mayores con LMA que recibieron quimioterapia intensiva, una puntuación $<$ 9 en el SPPB se asoció a una menor supervivencia (6 frente a 16,8 meses), con independencia de la edad y la citogenética⁽²⁶⁾. Se han estudiado otras pruebas que, aunque han mostrado una tendencia al beneficio en pacientes con mejor estado físico, no han alcanzado diferencias significativas. Estas pruebas no son intercambiables y ponen de manifiesto la necesidad de estandarizar su aplicación, el momento de realizarla y la validación multicéntrica⁽²⁴⁾.

- **Comorbilidades:** aproximadamente un 50% de los pacientes mayores con LMA presentan al diagnóstico al menos una comorbilidad relevante que influye en el tratamiento recibido. Las escalas más utilizadas para cuantificarla son el Charlson Comorbidity Index (CCI) y el Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI)⁽²⁷⁾. La mayoría de los estudios ha mostrado que una puntuación alta en estos índices (CCI > 1 y HCT-CI > 2) se asocia con una menor tasa de remisión completa, mayor mortalidad y menor supervivencia cuando se administra quimioterapia intensiva⁽²⁸⁾. El empleo de estos índices puede ayudarnos a identificar pacientes frágiles en los que no es adecuada la administración de tratamiento intensivo.
- **Aspectos cognitivos:** esta condición es medible y puede ayudar a definir a un paciente como apto o no para recibir tratamiento intensivo. Aunque existen pocos trabajos en el campo de la LMA, se ha visto que los pacientes con alteraciones cognitivas basales que reciben quimioterapia intensiva tienen una menor supervivencia⁽²⁶⁾. Parece razonable incluir estas pruebas en la valoración inicial de los pacientes. Algunos ejemplos de prueba validados para este aspecto son el Mini-Mental State Examination (MMSE) o el test del informador (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly -IQCODE-).
- **Polifarmacia:** no hay demasiada información sobre las implicaciones de la polifarmacia en el contexto de la LMA. En un estudio publicado hace pocos años se evaluó la prevalencia y la influencia de la polifarmacia en pacientes mayores que recibían tratamiento quimioterápico de inducción. El 38% de los casos tomaban más de 5 medicaciones antes del ingreso y el 19% al menos tomaba una medicación inapropiada. Tras el alta, el porcentaje de pacientes con polifarmacia ascendía al 68%. Los pacientes que tomaban más fármacos al diagnóstico (≥ 4 versus ≤ 1) tuvieron una menor tasa de remisión completa, una mayor mortalidad en el día +30 postratamiento y una mayor mortalidad global⁽²⁴⁾.

La **VG** es el método para valorar e integrar todos estos aspectos de forma sistematizada e individualizada. Según las guías elaboradas por un panel de expertos, la VG en pacientes con cáncer debe incluir la evaluación del estado funcional, las comorbilidades, los aspectos cognitivos, la salud mental, la fatiga, la situación y el soporte social, la nutrición y la presencia de síndromes geriátricos. Debe llevarse a cabo aplicando test validados que cubran todos estos aspectos, lo que implica un consumo de tiempo importante⁽²⁹⁾. Este análisis es factible y útil en el campo de los pacientes mayores con LMA de nuevo diagnóstico. Alguna de las limitaciones en la actualidad es la escasez de estudios que incluyan pacientes mayores de 80 años y la necesidad de validar los datos en estudios prospectivos. La VG debe realizarse por geriatras o personal adecuadamente formado. Por desgracia, hoy en día no es una estrategia accesible en la gran mayoría de los servicios de hematología.

En conclusión, la aplicación de las diferentes escalas puede resultar difícil de implementar en la práctica habitual y, por lo tanto, poco útil con el fin de homogeneizar el manejo, además de que generalmente no están validadas clínicamente y, por tanto, su aplicación puede resultar arbitraria. Respecto a los criterios Ferrara, se usan fundamentalmente para homogeneizar la inclusión en ensayos clínicos y también pueden resultar poco aplicables. **El ECOG sin duda es una escala que, aunque no está exenta de subjetividad, es muy sencilla y fácilmente aplicable, además de estar validada clínicamente de forma universal.**

Hay que destacar que, dentro del grupo de pacientes claramente *unfit*, deberíamos distinguir aquellos que no son candidatos a combinaciones o incluso ni siquiera a ninguna terapia activa. De la misma forma, no existe consenso para esta distinción y dependerá en gran parte del criterio clínico y de las preferencias del paciente. Desde un punto de vista práctico, podemos decir que, en general, **los siguientes pacientes serán generalmente candidatos a tratamiento solo de soporte o a monoterapia (paciente *unfit* frágil o paliativo):** 1) pacientes de edad extrema (especialmente por encima de 85-90 años). La edad *per se* no debe excluir a un paciente para recibir tratamientos combinados (AZA + IVO o AZA + VEN); 2) pacientes con comorbilidades orgánicas muy limitantes como insuficiencia renal crónica, cardíaca o hepática graves no atribuibles a la actividad leucémica; 3) pacientes con afectación psiquiátrica/neurológica discapacitante/grave; 4) pacientes sin ningún apoyo familiar y que no tengan autonomía suficiente para seguir una pauta de tratamiento tóxico; 5) pacientes con neoplasias activas graves y concomitantes con pronóstico vital inferior a 3-6 meses; y 6) pacientes con ECOG 3-4 previo a la aparición de la LMA (es decir, no atribuible a la LMA).

1.7. Racional del protocolo para pacientes ancianos y pacientes *unfit* (PAPU 70+)

Ante los pobres resultados del tratamiento con quimioterapia semiintensiva o de baja intensidad en el paciente anciano con LMA, son necesarias alternativas terapéuticas y seguir avanzando. Por ese motivo, es importante ofrecer un protocolo de tratamiento homogéneo para que luego se puedan analizar e interpretar los resultados, e intentar corregirlos en siguientes protocolos. Además, la guía PETHEMA PAPU 70+ pretende ayudar en la toma de decisiones en esta población tan difícil de tratar, evitando la variabilidad de criterios y ofreciendo un marco estable y fiable tanto para el paciente como para el hematólogo prescriptor.

Este protocolo también pretende servir de apoyo a los servicios de farmacia hospitalaria, que pueden también necesitar afrontar en ocasiones una inconsistencia en los criterios terapéuticos aplicados entre un paciente y otro. El refrendo de un grupo científico sólido e independiente establecido a nivel nacional, que ha realizado un análisis crítico del panorama terapéutico y del posicionamiento de

las diferentes opciones basándose en la evidencia científica, debe ayudar a todos para ofrecer una mayor seguridad en la toma de decisiones.

No cabe duda de que en el algoritmo terapéutico debe incluirse el tratamiento con nuevos agentes terapéuticos que ya son una realidad, siempre que puedan ser ofrecidos de forma equitativa a todos los pacientes del territorio nacional. Por tanto, **solo se incluirán en el protocolo PAPU 70+ aquellos nuevos medicamentos que tengan una indicación por parte de las agencias reguladoras** (en nuestro caso, la European Medicines Agency -EMA- y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios -AEMPS-), **así como una financiación sólida por parte del Sistema Nacional de Salud** (Ministerio de Salud y comunidades autónomas correspondientes).

En estas guías se intentará sobre todo ofrecer una visión del manejo de los diferentes regímenes basada en la experiencia clínica y no solo en las fichas médicas derivadas de los ensayos clínicos pivotaes. El correcto manejo de los nuevos fármacos y el tratamiento de soporte óptimo son fundamentales para la optimización y la mejora de los resultados en nuestros pacientes.

En general, **ante una creciente complejidad en el manejo, se recomienda la creación de centros de referencia para el tratamiento de esta enfermedad y, siempre que se pueda, estos pacientes deben ser referidos a un hospital que tenga los máximos medios técnicos y humanos para un abordaje complejo y multidisciplinario**. Esto último es especialmente importante para pacientes que vayan a recibir combinaciones con nuevos agentes diferenciadores (por ejemplo, IVO + AZA) o bien con agentes que incrementen el riesgo de complicaciones tóxicas (por ejemplo, VEN + AZA o FLUGA).

La medicina de precisión es un eje fundamental de estas guías terapéuticas PAPU 70+ y, por lo tanto, se ofrece y estimula el uso de la PLATAFO-LMA diagnóstica PETHEMA con su red de laboratorios centrales especializados en LMA para ofrecer un diagnóstico molecular rápido y fiable. Como parte del protocolo PLATAFO-LMA y del registro epidemiológico de LMA, **se considera fundamental la obtención de consentimiento informado del paciente y el envío de muestras centralizadas y registro de datos esenciales**, con el fin de realizar los análisis observacionales y traslacionales que permitan seguir mejorando en el futuro (www.platafolma.org)⁽³⁰⁾.

Hay que remarcar que la **inclusión en un ensayo clínico de primera línea debe seguir siendo la prioridad** en los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico *unfit* y/o ancianos, puesto que, como hemos visto, a pesar de las nuevas modalidades terapéuticas introducidas en los últimos años, la SG y la calidad de vida de estos pacientes dista mucho de haber experimentado notables mejorías y se debe seguir investigando hacia unas mejores expectativas para estos pacientes tan complicados. En caso de que no exista un ensayo clínico disponible o que el paciente no quiera participar y/o desplazarse al centro que disponga del ensayo clínico, se

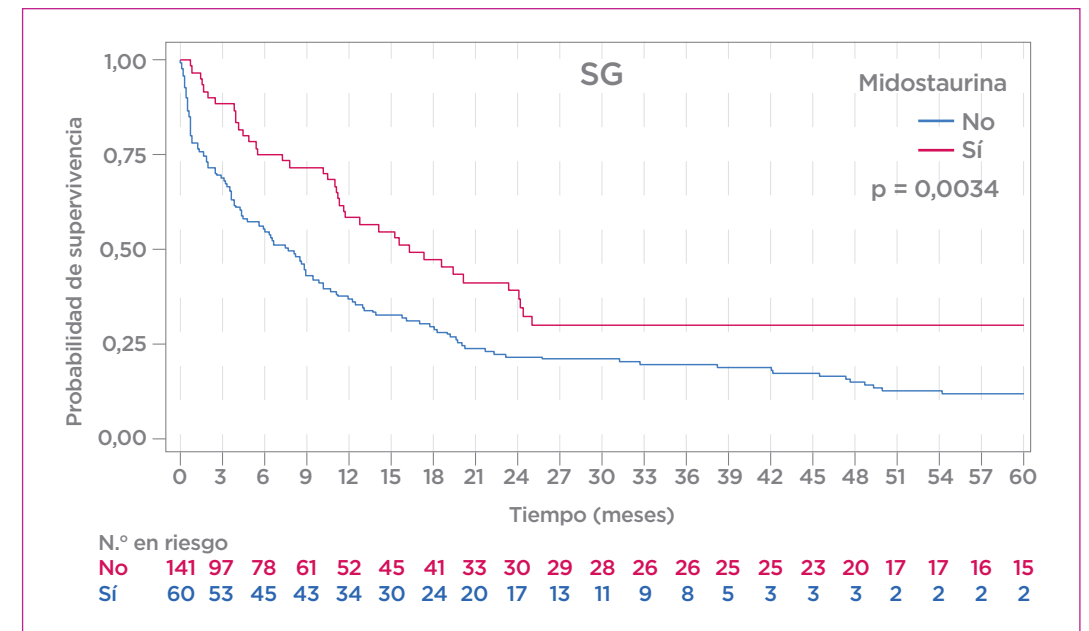


Figura 8. Supervivencia global (SG) en pacientes > 70 años en registros PETHEMA/FILO: 3 + 7 vs. 3 + 7 + midostaurina.

recomienda un algoritmo de estratificación y asignación de la primera línea de tratamiento.

Siempre que el paciente sea considerado candidato a un tratamiento potencialmente curativo con quimioterapia intensiva y/o trasplante alogénico, se recomienda seguir las guías de tratamiento específicas para este grupo de pacientes, incluso si tienen una edad mayor de 70 años (protocolos LMA-FLOW, LMA-NPM1, LMA-CBF). Como ejemplo, valga la gran mejoría de la SG obtenida en pacientes de más de 70 años con 3 + 7 desde que se introdujo midostaurina⁽³¹⁾ (**Figura 8**).

2. Objetivos del protocolo

Pretendemos incentivar y facilitar el tratamiento homogéneo y las decisiones terapéuticas en pacientes ancianos *y/o unfit* con LMA de nuevo diagnóstico en el contexto de un grupo cooperativo. Se ofrece una estrategia terapéutica adaptada a la funcionalidad del paciente (frágil vs. no frágil), así como a las características moleculares y biológicas de la LMA (secundaria tras recibir AZA por SMD o SMPc vs. *P53* vs. *IDH1* vs. el resto).

3. Población diana

Estas guías terapéuticas van dirigidas a los pacientes ancianos *y/o unfit*, considerados no elegibles para una aproximación curativa estándar en primera intención (es decir, no candidatos a quimioterapia intensiva ± trasplante de progenitores hematopoyéticos –alo-TPH–). Por tanto, van dirigidas fundamentalmente a sujetos en los que generalmente la indicación de alo-TPH se suele desaconsejar o no está bien establecida. **Siempre que el paciente sea considerado candidato a un tratamiento potencialmente curativo con quimioterapia intensiva con o sin alo-TPH posterior, se recomienda seguir las guías de tratamiento específicas para este grupo de pacientes, incluso si tienen una edad mayor de 70 años (protocolos LMA-FLOW, LMA-NPM1, LMA-CBF).**

Algunos pacientes de edad inferior o igual a 70 años tendrán comorbilidades u otras condiciones que claramente desaconsejen un tratamiento estándar con quimioterapia intensiva y, por tanto, podrán ser subsidiarios de ser tratados con este protocolo (para más información, véase el apartado 1.6). **Hay que remarcar que en estas guías no se contempla que un paciente candidato a quimioterapia intensiva sea tratado con un abordaje no intensivo (por ejemplo, HMA en monoterapia o IVO + AZA o VEN + AZA) para luego recibir un alo-TPH en primera RC (esta aproximación se considera aún experimental).**

Algunos pacientes de edad superior a 70 años podrán ser considerados como candidatos a quimioterapia intensiva (para más información, véase el apartado 1.6), especialmente si tienen características genéticas y moleculares que anticipen unas posibilidades razonables de curación con abordajes de tipo 3 + 7 (véase el apartado 4.2).

En todos los pacientes se solicitará la **obtención del consentimiento informado para el protocolo de registro PLATAFO-LMA**, el envío de muestras a los laboratorios centrales para la obtención de un diagnóstico integral molecular rápido y el registro de los datos esenciales en www.platafolma.org.

4. Estudios diagnósticos y estratificación pronóstica

4.1. Estudios de laboratorio

4.1.1. Almacenamiento de muestras

Se recomienda que cada centro almacene muestras en su red de biobancos correspondiente y a través de la PLATAFO-LMA (www.paltafolma.org).

4.1.2. Estudios diagnósticos que realizar

La correcta caracterización de la LMA al diagnóstico requiere las siguientes determinaciones y estudios:

- 1. Estudio morfológico mediante técnicas estándar**, incluyendo histoquímicas y lisozima según las preferencias del centro. De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022, se requiere un 20% de blastos en el aspirado de médula ósea (MO), excepto en casos con mutaciones o reordenamientos/translocaciones definitorias de LMA (por ejemplo, *NPM1*, *CBF*, etc.).
- 2. Estudio citogenético de las células leucémicas por cariotipo convencional**, preferiblemente en MO, aunque se considera válido en sangre periférica (SP) en el caso de aspirados con obtención de escaso material y blastos en sangre. Se llevarán a cabo estudios de cariotipo convencional con bandas G usando métodos convencionales. Se recomienda que el análisis del cariotipo se haga tras 24 y 48 h de cultivo.
- 3. El estudio citogenético puede incluir hibridación *in situ* fluorescente (FISH)** para la t(8;21) e inv(16). Si se hace FISH se recomienda incluir el análisis por FISH de la t(15;17), alteraciones de los cromosomas 5, 7, 17 y reordenamientos de 11q23.

- 4. Los estudios moleculares son obligados y se recomienda realizarlos a través de la PLATAFO-LMA de forma centralizada** (www.platafolma.org). La centralización conlleva la optimización de los recursos sanitarios para una enfermedad rara con la LMA. El objetivo es disponer de forma validada, rápida y fiable de las mutaciones fundamentales para la toma de decisión (especialmente *IDH*, *NPM1*, *FLT3*, *P53*, *KMT2Ar*, *CBF*) y para la estratificación. Se realizarán preferentemente por secuenciación de nueva generación (*next generation sequencing* -NGS-), aunque si es necesario se complementarán por PCR convencional.
- 5. Caracterización inmunofenotípica de la LMA.** El estudio inmunofenotípico de la LMA tiene dos objetivos principales:
- Contribuir al diagnóstico de la enfermedad.
 - Permitir el estudio de la enfermedad mínima residual (EMR). En este protocolo no se incluye la EMR en el algoritmo terapéutico, aunque quizá, en el futuro, pueda ser útil para modular el tratamiento (por ejemplo, discontinuación de VEN + AZA en algunos casos).
De la misma forma, otros estudios de EMR (por NGS o PCR cuantitativas) no se recomiendan aún como parte de la rutina asistencial.
- 6. Estudios de EMR.** En estas guías asistenciales se incluye el envío de muestras centralizadas tras el ciclo 4 de tratamiento, **solo con fines exploratorios:**
- Se remitirá muestra de MO al laboratorio central asignado a través de la página web www.platafolma.org. Estos estudios serán meramente exploratorios, sin que se deban tomar decisiones terapéuticas en función de sus resultados. En caso de ser **LMA NPM1 o CBF, se remitirá 1 tubo de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) de 3 mL de MO al laboratorio central de biología molecular correspondiente. En el resto de las LMA se remitirá un tubo de 3 mL de MO al laboratorio central de citometría de flujo correspondiente (véase el Anexo 1).**
 - Se remitirá muestra de SP al laboratorio central asignado a través de la página web www.platafolma.org. Estos estudios serán meramente exploratorios, sin que se deban tomar decisiones terapéuticas en función de sus resultados. En caso de ser **LMA NPM1 o CBF, se remitirá 1 tubo de SP en EDTA de 5 mL al laboratorio central de biología molecular correspondiente. En todos los casos, incluyendo las NPM1 o CBF, se remitirá un tubo de 5-10 mL de SP en EDTA al Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA).**

4.1.3. Reordenamientos y mutaciones que impactan en la decisión terapéutica

- **Reordenamientos específicos:**
 - **PML/RAR α :** se estima una frecuencia < 2-3% en pacientes ancianos. Si se encuentra, el paciente debe ser tratado según el protocolo PETHEMA LPA.
 - **CBF: RUNX1/RUNX1T1, CBF β /MYH11.** Se estima una frecuencia < 2-3% en pacientes ancianos. En caso de encontrar estos reordenamientos, existen mejores posibilidades de curación con regímenes intensivos (incluyendo gemtuzumab ozogamicina a dosis bajas), por lo que puede ser recomendable considerar al paciente para los protocolos PETHEMA LMA-CBF, aunque tuviera más de 70 años, siempre que se considere suficiente la *performance* del paciente.
 - **Reordenamientos de KMT2A (MLLr), NUP98:** se estima una frecuencia < 2-3% en pacientes ancianos. En caso de detectarse estos reordenamientos, los pacientes pueden ser subsidiarios de ensayo clínico con inhibidores de menina 1.
- **Mutaciones específicas:**
 - **Mutaciones en IDH1:** se estima una frecuencia del 10% en pacientes ancianos *y/o unfit*. La detección de estas mutaciones conlleva la indicación de IVO + AZA, a no ser que el paciente sea considerado excesivamente frágil para esta combinación.
 - **Mutaciones en IDH2:** se estima una frecuencia del 15% en pacientes ancianos *y/o unfit*. La presencia de mutaciones en *IDH2* (R172 o R140) conlleva un mejor pronóstico cuando se trata con VEN + AZA, con altas tasas de RC y mejor supervivencia (mediana próxima a los 24 meses), siendo un factor que tener en cuenta a la hora de considerar VEN + AZA en pacientes *a priori* frágiles para la combinación.
 - **Mutaciones en P53:** se estima una frecuencia del 20-25% en pacientes ancianos *y/o unfit*. La presencia de mutaciones de *P53* (especialmente si la frecuencia alélica de una variante -VAF- > 5%) conllevan un peor pronóstico cuando se trata con VEN + AZA, con menores tasas de RC y peor supervivencia (mediana próxima a los 6 meses, similar a AZA en monoterapia), siendo indicación para administrar un HMA en monoterapia.
 - **Mutaciones de FLT3 (FLT3-ITD y otras):** se estima una frecuencia del 15% en pacientes ancianos *y/o unfit*. La presencia de estas mutaciones otorga peor pronóstico, por su mayor proliferación y agresividad a la presentación inicial, y por la mayor resistencia a AZA + VEN en caso de mutaciones ITD (menor duración de las RC). En caso de que se detecten mutaciones en *FLT3*, los pacientes disponen de opción de terapia dirigida en primera línea con quimioterapia intensiva (por ejemplo, 3 + 7

desintensificado o 2 + 5 combinado con quizartinib o midostaurina según el caso); por tanto, cabe también considerar una terapia intensiva inicial potencialmente curativa aun con edad mayor de 70 años, siempre que la *performance* del paciente lo permita (protocolos LMA-FLOW o LMA-NPM1). Su detección inicial también puede ser importante para instaurar una segunda línea con inhibidores de FLT3 de segunda generación (gilteritinib) tras fallo de la primera línea según el protocolo LMA PAPU 70+, siempre y cuando se mantenga o adquiriera la mutación a la recaída/resistencia (véase el protocolo LMA-RR-On). No se aconseja la combinación de un inhibidor de FLT3 a los esquemas de tratamiento para paciente no candidato a quimioterapia intensiva, dado que esas combinaciones son experimentales.

- **Mutaciones de *NPM1***: se estima una frecuencia del 15% en pacientes ancianos *y/o unfit*. La presencia de mutaciones en *NPM1* conlleva la potencial indicación de un ensayo clínico con inhibidores de menina en primera línea, si existe la opción (y también en segunda línea en caso de fallo terapéutico). Los pacientes con mutaciones en *NPM1* tienen una alta tasa de RC y buenas posibilidades de curación con aproximaciones intensivas (tengan o no tengan comutaciones en *FLT3*); por lo tanto, cabe también considerar una terapia intensiva inicial potencialmente curativa aun con edad mayor de 70 años, siempre que la *performance* del paciente lo permita (protocolo LMA-NPM1). Por otra parte, la presencia de mutaciones *NPM1* conlleva un mejor pronóstico cuando se trata con VEN + AZA, con altas tasas de RC y mejor supervivencia (mediana próxima a los 24 meses), siendo un factor para tener en cuenta a la hora de considerar VEN + AZA en pacientes *a priori* frágiles para la combinación.
- **Mutaciones de *CEBPa* b-zip *y/o* bialélicas**: se estima una frecuencia < 2-3% en pacientes ancianos *y/o unfit*. Los pacientes con mutaciones en *CEBPa* b-zip *y/o* bialélicas tienen una alta tasa de RC y buenas posibilidades de curación con aproximaciones intensivas; por lo tanto, cabe considerar una terapia intensiva inicial potencialmente curativa aun con edad mayor de 70 años, siempre que la *performance* del paciente lo permita (protocolo LMA-FLOW).
- **Otras mutaciones**: dentro del panel NGS de la PLATAFO-LMA se incluyen muchos otros genes que pueden tener relevancia pronóstica o incluso terapéutica en el futuro (por ejemplo, *DDX41*, *NRAS*, *KRAS*, *ASXL1*, *RUNX1*, genes relacionados con la mielodisplasia, *PTPN11*, etc.). Sin embargo, no se consideran aún suficientemente relevantes ni con evidencia clínica suficiente para realizar cambios *y/o* recomendaciones terapéuticas en función de su presencia o ausencia.

4.2. Clasificación de la leucemia mieloide aguda

Los pacientes se clasificarán de acuerdo con la **clasificación de la OMS de 2022** (prestar atención a que no se requiere un 20% de blastos para aquellos pacientes con mutaciones/reordenamientos que definen LMA).

4.3. Clasificación funcional de los pacientes en el algoritmo terapéutico

Los pacientes se clasificarán según el criterio clínico en:

- **Paciente vulnerable/*borderline***: en aquellos pacientes que pudieran ser considerados *fit* o *unfit* (generalmente entre 70 y 75 años), el paciente informado debe ser un factor de decisión esencial respecto a la intención de dar un tratamiento intensivo potencialmente curativo (quimioterapia intensiva estándar ± alo-TPH) o un tratamiento no intensivo y potencialmente no curativo. Como se describe en el apartado 4.1.2, los hallazgos genéticos se deben también tener en cuenta. En estas guías se recomienda priorizar las opciones potencialmente curativas con quimioterapia estándar, una vez valorado el beneficio-riesgo junto al paciente.
- **Paciente *unfit* paliativo**: por sus condiciones físicas, orgánicas, funcionales *y/o* psicosociales, no se considera candidato a recibir tratamiento activo para su LMA. Estos pacientes deben ser propuestos para recibir soporte transfusional razonable (profilaxis no intensiva), hidroxurea, melfalán o tioguanina para el control de la leucocitosis y el tratamiento de las posibles complicaciones dentro de un margen razonable; en ocasiones, estas medidas pueden prolongar la SG manteniendo la calidad de vida (véase el apartado 5.2). Es conveniente implicar a la unidad de hospitalización domiciliaria si es posible.
- **Paciente *unfit* frágil**: por sus condiciones físicas, orgánicas, funcionales *y/o* psicosociales, no se considera candidato a recibir VEN + AZA o IVO + AZA, pero sí monoterapia con HMA (véase el apartado 5.3).
- **Paciente *unfit* estándar**: por sus condiciones físicas, orgánicas, funcionales *y/o* psicosociales, se considera candidato a recibir VEN + AZA o IVO + AZA (véase el apartado 5.4).

4.4. Estratificación genética y pronóstica en el algoritmo terapéutico

Los pacientes se clasificarán en los siguientes grupos por su impacto terapéutico:

- **LMA P53:** presencia de al menos una mutación P53 con VAF 5% o más.
- **LMA IDH1:** presencia de al menos una mutación IDH1 con VAF 5% o más.
- **LMA secundaria que ha recibido previamente HMA:** presenta antecedentes de uso de un HMA para el tratamiento de un SMD, SMPc o SMD/SMPc previo, teniendo estos al menos 3 meses de evolución previa al diagnóstico de LMA. Una LMA secundaria a HMA con mutación *IDH1* será considerada en el grupo LMA *IDH1*, puesto que se pueden beneficiar de IVO + AZA. Una LMA secundaria a HMA con mutación *IDH2* y/o *NPM1* será considerada en el grupo de otras LMA (véase justo abajo), puesto que se pueden beneficiar de VEN + AZA.
- **El resto de las LMA:** si no cumple cualquiera de los criterios previos.

5. Algoritmo de tratamiento LMA-PAPU 70+

En las siguientes páginas se muestra el algoritmo general del protocolo PETHEMA LMA PAPU 70+.

5.1. Sospecha diagnóstica de leucemia mieloide aguda

5.1.1. Envío de muestras y registro

Al diagnóstico se debe ofrecer el consentimiento de PLATAFO-LMA para el registro prospectivo y envío de muestras biológicas para el despistaje rápido de alteraciones moleculares (www.platafolma.org). Se describe el proceso en el **Anexo 2**.

5.1.2. Disponibilidad de ensayo clínico

Se debe valorar como **primera opción la disponibilidad de un ensayo clínico**, ya sea en el propio centro o en un centro cercano. Se puede contactar con el coordinador del grupo PETHEMA para informarse sobre centros que ofrezcan ensayos (montesinos_pau@gva.es).

5.1.3. Estratificación funcional del paciente tras una evaluación apropiada y entrevista

Se debe estratificar funcionalmente al paciente según el apartado 4.4. Puede ser necesario esperar a la información genética para una estratificación definitiva (cuanto menos tiempo se demore la decisión, *a priori* menos riesgo de complicaciones).

En los pacientes que se presenten con una infección grave no controlada, se recomienda, en general, controlar previamente la infección y estabilizar al paciente antes de iniciar el tratamiento antileucémico.

En pacientes que se presenten con hiperleucocitosis, se puede recomendar una citorreducción previa antes de iniciar el tratamiento antileucémico (véase el apartado 6 para cada régimen específico).

5.2. Tratamiento del paciente *unfit* paliativo

Se recomiendan medidas de soporte ± citorreducción con agentes orales de baja intensidad ajustando según los recuentos de leucocitos y las toxicidades (por ejemplo, hidroxurea entre 0,5 y 6 mg/día según la tolerancia distribuidos en 1 a 3 tomas diarias; melfalán 2 mg/día en una sola toma diaria; tioguanina 40-80 mg/día en 1 toma diaria; o mercaptopurina 50-100 mg/día en 1 toma diaria). Estos agentes quimioterápicos solo estarían indicados en caso de leucocitosis progresiva y/o sintomática.

5.3. Tratamiento del paciente *unfit* frágil

Se recomienda tratamiento con monoterapia DEC/cedazuridina 35/100 mg por vía oral (v.o.) días 1-5 cada 28 días o AZA 75 mg/m²/día subcutánea (s.c.) días 1 a 7 (5-0-2) cada 28 días (véase el apartado 6), además de medidas de soporte ± citorreducción con agentes orales de baja intensidad (por ejemplo hidroxicarbamida, si precisa).

5.4. Tratamiento del paciente *unfit* estándar

Se recomiendan diferentes opciones según la estratificación genética (véase el apartado 4.3):

1. **Pacientes con LMA P53.** Se recomienda tratamiento con monoterapia DEC/cedazuridina 35/100 mg v.o. días 1-5 cada 28 días o AZA 75 mg/m²/día s.c. días 1 a 7 (5-0-2) cada 28 días (véanse los apartados 6.1 y 6.2).
2. **Pacientes con LMA IDH1.** Se recomienda tratamiento con AZA 75 mg/m²/día s.c. días 1 a 7 (o 5-0-2) + IVO 500 mg v.o./día, días 1 a 28 (véase el apartado 6.4).
3. **Pacientes con LMA secundaria tras tratamiento previo con HMA por SMD o SMPc o SMD/SMPc:**
 - Se recomienda tratamiento con DEC/cedazuridina 35/100 mg v.o. días 1-5 cada 28 días o citarabina 40 mg/m²/día s.c. días 1 a 10 cada 28 días o FLUGA (fludarabina 40 mg/m²/día v.o. o 25 mg/m²/día i.v. días 2 a 6 + citarabina 75 mg/m²/día i.v. o s.c. días 2 a 5 + factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) 5 µg/kg/día s.c. días 1 a 3) (véanse los apartados 6.1, 6.2 y 6.6).
 - Se debe priorizar a un esquema que contribuya a mantener la calidad de vida del paciente, siendo preferibles DEC/cedazuridina 35/100 mg v.o. o citarabina 40 mg/m²/día s.c. (esta última siempre que el paciente se pueda administrar la citarabina en su domicilio o en el ambulatorio cercano). La citarabina una vez preparada por el Servicio de Farmacia tiene una estabilidad a temperatura ambiente de entre 7 y 14 días, permitiendo que

el paciente se lo lleve a su domicilio en jeringas precargadas. DEC oral se puede recomendar en pacientes que no hayan recibido DEC i.v. y LDAC en pacientes que hayan recibido previamente DEC i.v. o AZA.

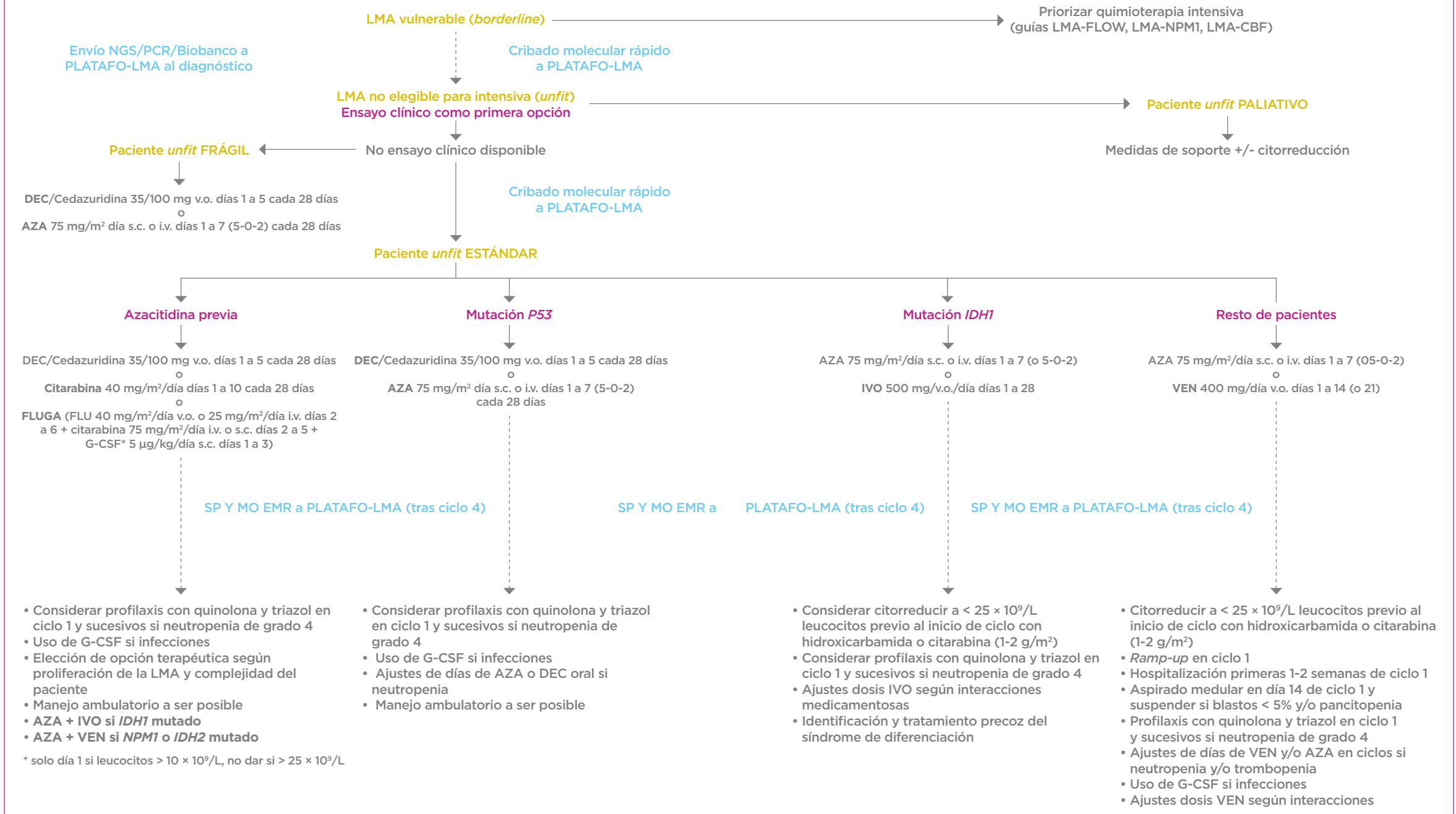
- FLUGA se recomienda solo en pacientes con mejor perfil funcional y/o con LMA muy proliferativa (véase el apartado 6.6).
 - Una LMA secundaria a HMA con mutación *IDH1* será considerada en el grupo LMA *IDH1*, puesto que se pueden beneficiar de IVO + AZA (apartado 6.4). Una LMA secundaria a HMA con mutación *IDH2* y/o *NPM1* será considerada en el grupo de otras LMA (véase justo abajo), puesto que se pueden beneficiar de VEN + AZA (apartado 6.5).
 - En estos pacientes tan difíciles de tratar se puede incluso optar por un manejo no invasivo, administrando solo tratamiento de soporte, especialmente en LMA con fenotipo indolente.
4. **Resto de los pacientes con LMA.** Se recomienda tratamiento con AZA 75 mg/m²/día s.c. días 1 a 7 (o 5-0-2) + VEN 400 mg/día v.o. días 1 a 14 (o 21) (véase el apartado 6).

5.5. Duración de los tratamientos

Puesto que estos tratamientos no se suponen *a priori* curativos, se recomienda **continuar los ciclos hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad o se produzcan efectos no deseables, o hasta que se juzgue que el paciente no presenta beneficio clínico.** Es importante estar atentos a los signos de progresión/recaída y/o ausencia de beneficio clínico para poder cambiar de aproximación terapéutica, especialmente en caso de que se pueda disponer de un ensayo clínico o una terapia dirigida en segunda línea (véase el protocolo LMA-RR-On).

En pacientes tratados durante muchos ciclos (eso puede ocurrir especialmente en aquellos que reciban IVO + VEN o VEN-AZA), es prudente prolongar la cadencia de los ciclos (por ejemplo, administrar cada 6-8 semanas en vez de cada 4 semanas) con el fin de preservar la calidad de vida del paciente y evitar toxicidades. No se prevén estrategias de discontinuación basadas en la ausencia de EMR en este protocolo, ya que actualmente no hay evidencia suficiente para ello. Sí que se prevé una evaluación de EMR centralizada tras el ciclo 4, con fin investigacional.

Protocolo PETHEMA LMA PAPU (70+)



6. Descripción de los esquemas terapéuticos

6.1. Decitabina/Cedazuridina

6.1.1. Esquema de tratamiento

- DEC-cedazuridina oral (un comprimido una vez al día con 35 mg de DEC y 100 mg de cedazuridina como combinación de dosis fija) los días 1 a 5.
- Se administrará en ayunas (por la mañana antes del desayuno) sin ingerir alimentos durante 2 horas antes y al menos 2 horas después de la administración.

Se recomienda la administración de hidroxurea (ajustando entre 0,5 y 6 g/día, en 1 a 3 tomas diarias; no administrar concomitantemente con DEC-cedazuridina oral) o incluso citarabina i.v. (en pacientes con mejor reserva y/o leucocitosis no controlada con hidroxurea, máximo de 1 g/m² en infusión de 2 horas, 1 o 2 días) para controlar la hiperleucocitosis (si $> 15-25 \times 10^9/L$) durante el primer ciclo y durante los siguientes ciclos si esta se produce. La opción de citarabina para citorreducción debe usarse prestando atención a las posibles toxicidades (especialmente la neurotoxicidad, ya que, aun siendo muy rara a esas dosis, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles).

Los pacientes podrían necesitar al menos de 4 a 6 ciclos para obtener respuesta con DEC-cedazuridina oral. Se desaconseja considerar falta de respuesta antes del ciclo 4-6, puesto que se observan respuestas tardías.

6.1.2. Medidas de soporte

Se recomiendan las medidas de soporte generales (apartado 8) y además:

- Se puede administrar G-CSF en caso de neutropenia profunda si no existe evidencia de enfermedad activa. Se puede administrar G-CSF en caso de infección amenazante para la vida en situación de neutropenia grave, incluso si hay cierto grado de enfermedad activa.
- Considerar profilaxis con quinolona y triazol en ciclo 1 y sucesivos si existe o se prevé una neutropenia de grado 4 ($< 0,5 \times 10^9/L$) de más de 7 días de duración.
- Se recomienda administrar antiemético profiláctico 30 minutos antes de la toma de DEC oral, aunque no siempre es necesario.
- En general, hay bajo riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT), pero se debe asegurar una correcta hidratación \pm alopurinol según los factores de riesgo.

6.1.3. Precauciones especiales

- Ajustes de los días de DEC oral si hay neutropenia (véase el siguiente apartado).
- Manejo ambulatorio siempre que sea posible.

6.1.4. Ajustes de dosis e interacciones

No se recomiendan modificaciones de dosis por neutropenia o trombopenia graves en caso de leucemia persistente.

No se realizarán modificaciones de dosis durante un mismo ciclo. Cada dosis se modificará en el siguiente ciclo de tratamiento según el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y el recuento plaquetario de ciclos previos.

Los ajustes de dosis se realizarán de acuerdo con la ficha técnica de DEC/ce-dazuridina oral. Si está indicado, se realizará una evaluación de la MO para determinar si la mielosupresión continua está relacionada con la infiltración leucémica persistente o progresiva. En el caso de eventos adversos hematológicos, se debe retrasar el inicio de un nuevo ciclo de tratamiento o considerar modificaciones de la dosis si:

- El RAN es $< 0,5-1 \times 10^9/L$. En general, se debe restringir el uso de factores de crecimiento. Sin embargo, para evitar el retraso de la dosis, los pacientes que presenten neutropenia de grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/L$), con o sin fiebre, pueden recibir G-CSF entre los días 28 y 42 de la administración oral (siempre que no haya enfermedad subyacente).
- El recuento de plaquetas es $< 20-50 \times 10^9/L$. Si no se cumplen los criterios anteriores, se retrasará el inicio del nuevo ciclo hasta que se cumplan. Si un recuento plaquetario bajo provoca un retraso en el inicio del nuevo ciclo de más de 2 semanas, se reducirá la dosis de DEC oral como se muestra en la **Tabla 1**.
- Si la dosis reducida se tolera bien y la toxicidad que la motivó fue \leq grado 3, se ha resuelto y no reaparece, se podrá reanudar la dosis al nivel original en el siguiente ciclo.

Tabla 1. Recomendaciones para la reducción de la dosis de decitabina oral en caso de toxicidad hematológica.

Nivel de reducción de dosis	Dosis recomendada
-1	1 comprimido oral días 1 a 4
-2	1 comprimido oral días 1 a 3
-3	1 comprimido oral días 1, 3 y 5

6.1.5. Evaluación de la respuesta

Se recomienda realizar el aspirado de MO opcional al final del ciclo 1 o 2.

Se debe realizar un aspirado de MO al final del ciclo 4 y del ciclo 6 y, a continuación, solo se repite si se sospecha una recaída (u otra indicación médica). La evaluación de la enfermedad del sujeto se basa en el examen físico más reciente, los resultados de MO y los valores hematológicos recientes.

6.2. Azacitidina

6.2.1. Esquema de tratamiento

AZA 75 mg/m²/día s.c., días 1 a 7 o en un esquema de 5-0-2 (descanso fin de semana) en un ciclo de 28 días. Pautas de 7 días seguidos especialmente si el paciente está ingresado por otro motivo.

Se recomienda la administración de hidroxiurea (ajustando entre 0,5 y 6 g/día, en 1 a 3 tomas diarias; no administrar concomitantemente con AZA) o incluso citarabina i.v. (en pacientes con mejor reserva y/o leucocitosis no controlada con hidroxiurea, máximo de 1 g/m² en infusión de 2 horas, 1 o 2 días) para controlar la hiperleucocitosis (si $> 15-25 \times 10^9/L$) durante el primer ciclo. Durante los siguientes ciclos, si esta se produce. La opción de citarabina para citorreducción debe usarse prestando atención a las posibles toxicidades (especialmente la neurotoxicidad, ya que, aun siendo muy rara a esas dosis, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles).

Los pacientes podrían necesitar al menos de 4 a 6 ciclos para obtener respuesta con AZA. Se desaconseja considerar falta de respuesta antes del ciclo 4-6, puesto que se observan respuestas tardías.

6.2.2. Medidas de soporte

Se recomiendan las medidas de soporte generales (apartado 8) y además:

- En caso de reacción local importante tras AZA, se puede recomendar la administración de crema de corticoide tópico en el lugar de punción tras la administración s.c.
- En caso de trombocitopenia grave y/o refractariedad plaquetaria con clínica hemorrágica local, se puede recomendar la administración de AZA i.v. hasta la recuperación plaquetaria.
- Antiemético opcional: ondansetrón 4-8 mg, 30 minutos antes de AZA. Considerar metoclopramida en casos con estreñimiento o susceptibles a este.
- Tratamiento del estreñimiento por AZA e incluso profilaxis (por ejemplo, lactulosa 1 sobre diario) si se ha producido en ciclos previos.

- Se puede administrar G-CSF en caso de neutropenia profunda si no existe evidencia de enfermedad activa. Se puede administrar G-CSF en caso de infección grave en situación de neutropenia grave, incluso si hay cierto grado de enfermedad activa.
- Considerar profilaxis con quinolona y triazol en el ciclo 1 y sucesivos si hay o se prevé una neutropenia de grado 4 de más de 7 días de duración.
- Se recomienda administrar antiemético profiláctico 30' antes de la toma de AZA, aunque no siempre es necesario.
- En general, existe bajo riesgo de SLT, pero se debe asegurar una correcta hidratación \pm alopurinol según los factores de riesgo.

6.2.3. Precauciones especiales

- Ajustes de los días de AZA si hay neutropenia.
- Manejo ambulatorio siempre que sea posible.

6.2.4. Ajustes de dosis e interacciones

Los ajustes de dosis se realizan según la ficha técnica. Generalmente, no son requeridos estos ajustes de dosis en monoterapia, pero sí que suele ser necesario espaciar los ciclos a 6-8 semanas, sobre todo en aquellos pacientes que reciben múltiples ciclos y tienen la enfermedad controlada.

Ajuste de la dosis de AZA según la función renal y los electrolitos séricos: en caso de toxicidad renal, en particular aumento de creatinina > grado 1, se debe reducir la dosis de AZA de acuerdo con la información de prescripción. De igual manera, si se producen elevaciones inexplicables de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre (BUN), se debe retrasar el siguiente ciclo hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores basales, y la dosis se debe reducir un 50% en el siguiente ciclo de tratamiento. Si se producen reducciones inexplicables de los niveles de bicarbonato sérico a < 20 mEq/L, se debe reducir la dosis de AZA un 50% en el siguiente ciclo. La dosis de AZA puede volver a aumentarse a 75 mg/m² en el siguiente ciclo, si la toxicidad se ha recuperado a \leq grado 1 o al estado basal del paciente.

6.2.5. Evaluación de la respuesta

Se recomienda realizar el aspirado de MO opcional al final del ciclo 1 o 2. Se debe realizar un aspirado de MO al final del ciclo 4 y del ciclo 6 y, a continuación, solo se repite si se sospecha una recaída (u otra indicación médica). La evaluación de la enfermedad del sujeto se basa en el examen físico más reciente, los resultados de MO y los valores hematológicos recientes.

6.3. Bajas dosis de citarabina

6.3.1. Esquema de tratamiento

Citarabina 40 mg/m² cada 24 h s.c., días 1 a 10, en ciclos de 28 días.

Se recomienda la administración de hidroxiurea (ajustando la dosis entre 0,5 a 6 g/día, en 1 a 3 tomas diarias) o incluso citarabina i.v. (en pacientes con mejor reserva y/o leucocitosis no controlada con hidroxiurea, máximo de 1 g/m² en infusión de 2 horas, 1 o 2 días) para controlar la hiperleucocitosis (si > 15-25 $\times 10^9$ /L) durante el primer ciclo. Durante los siguientes ciclos, solo si esta se produce. La opción de citarabina para citorreducción debe usarse prestando atención a las posibles toxicidades (especialmente la neurotoxicidad, ya que, aun siendo muy rara a esas dosis, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles).

6.3.2. Medidas de soporte

Se recomiendan las medidas de soporte generales (apartado 8) y además:

- Se puede administrar G-CSF en caso de neutropenia profunda si no existe evidencia de enfermedad activa. Se puede administrar G-CSF en caso de infección grave en situación de neutropenia grave, incluso si hay cierto grado de enfermedad activa.
- Considerar profilaxis con quinolona y triazol en ciclo 1 y sucesivos si hay o se prevé una neutropenia de grado 4 de más de 7 días de duración.
- Se recomienda administrar antiemético profiláctico 30 minutos antes de la toma de LDAC, aunque no siempre es necesario.
- Existe bajo riesgo de SLT, pero se debe asegurar una correcta hidratación \pm alopurinol según los factores de riesgo.

6.3.3. Precauciones especiales

- Ajustes de los días de LDAC si hay neutropenia.
- Manejo ambulatorio siempre que sea posible.

6.3.4. Ajustes de dosis e interacciones

En caso de neutropenia grave y prolongada, sin enfermedad subyacente, se pueden reducir los ciclos sucesivos a 7 días o incluso reducir la dosis a 20 mg/m².

6.3.5. Evaluación de la respuesta

Se recomienda realizar el aspirado de MO opcional al final del ciclo 1 o 2. A continuación, se recomienda realizar un aspirado de MO al final del ciclo 4 y del ciclo 6 y después solo se repite si se sospecha una recaída (u otra indicación médica). La evaluación de la enfermedad del sujeto se basa en el examen físico más reciente, los resultados de MO y los valores hematológicos recientes.

6.4. Ivosidenib + azacitidina

6.4.1. Esquema de tratamiento

IVO 500 mg por vía oral los días 1 a 28, más AZA 75 mg/m²/día s.c., días 1 a 7 o en un esquema de 5-0-2 (descanso fin de semana) en ciclos de 28 días.

La dosificación de IVO es continua, no hay periodos de descanso planificados entre ciclos. Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis diaria aproximadamente a la misma hora cada día y que traguen los comprimidos enteros con agua y no los mastiquen. Los pacientes pueden tomar los comprimidos de IVO con o sin alimentos.

Se recomienda la administración de hidroxurea (ajustando entre 0,5 y 6 g/día, en 1 a 3 tomas diarias; no administrar concomitantemente con AZA) o incluso citarabina i.v. (en pacientes con mejor reserva y/o leucocitosis no controlada con hidroxurea, máximo de 1 g/m² en infusión de 2 horas, 1 o 2 días) para controlar la hiperleucocitosis (si > 15-25 × 10⁹/L) durante el primer ciclo. Durante los siguientes ciclos, si esta se produce. La opción de citarabina para citorreducción debe usarse prestando atención a las posibles toxicidades (especialmente la neurotoxicidad ya que, aun siendo muy rara a esas dosis, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles).

Hay que considerar, especialmente en los primeros 2-4 ciclos, que puede producirse un incremento inicial de leucocitos e incluso blastos en sangre, sin que ello signifique una progresión leucémica, pudiendo este evento estar en relación con la diferenciación. Por este motivo, se recomienda mantener el tratamiento con IVO (o AZA + IVO si corresponde inicio del ciclo) a pesar del aumento inicial de leucocitos e incluso blastos en sangre y/o médula, siempre que no exista una clara progresión clínica. Cuando ocurra esta leucocitosis con o sin blastosis, se recomienda citoreducir usando hidroxurea. Solo si ocurre o se sospecha un síndrome de diferenciación, se recomendará tratar con esteroides e incluso suspender temporalmente el IVO (véanse los apartados 6.4.2 y 6.4.3).

Los pacientes podrían necesitar al menos de 4 a 6 ciclos para obtener respuesta con IVO + AZA. Se desaconseja considerar falta de respuesta antes del ciclo 4-6, puesto que se observan respuestas tardías.

6.4.2. Medidas de soporte

Se recomiendan las medidas de soporte generales (apartado 8) y además:

- En caso de reacción local importante tras AZA, se puede recomendar la administración de crema de corticoide tópico en el lugar de punción tras la administración s.c.
- En caso de trombocitopenia grave y/o refractariedad plaquetaria con clínica hemorrágica local, se puede recomendar la administración de AZA i.v. hasta la recuperación plaquetaria.
- Se recomienda administrar antiemético profiláctico 30 minutos antes de la inyección de AZA, aunque no siempre es necesario. Ondansetrón 4-8 mg, 30 minutos antes de AZA. Considerar metoclopramida en casos con estreñimiento o susceptibles a este.
- Tratamiento del estreñimiento por AZA e incluso profilaxis (por ejemplo, lactulosa 1 sobre diario) si se ha producido en ciclos previos.
- Se puede administrar G-CSF en caso de neutropenia profunda si no existe evidencia de enfermedad activa. Se puede administrar G-CSF en caso de infección grave en situación de neutropenia grave, incluso si hay cierto grado de enfermedad activa. Hay que tener precaución especial con el uso de G-CSF, puesto que puede inducir leucocitosis en un contexto de riesgo de síndrome de diferenciación.
- Se recomienda profilaxis con quinolona y triazol en el ciclo 1 y sucesivos si hay o se prevé una neutropenia de grado 4 de más de 7 días de duración. El régimen IVO + AZA conduce probablemente a menos mielosupresión que AZA en monoterapia y menos infecciones, y por tanto puede ser menos necesaria la profilaxis antibacteriana y antifúngica (que pueden producir prolongación de QTc e interacciones medicamentosas). Sin embargo, los pacientes tratados con IVO + AZA pueden experimentar igualmente neutropenia profunda, incluso en ciclos tardíos, y además suelen recibir con cierta frecuencia esteroides por síndrome de diferenciación o su sospecha, siendo esto también un factor de riesgo que tener en cuenta para administrar profilaxis incluso en ausencia de neutropenia profunda.
- En general, existe bajo riesgo de SLT, pero se debe asegurar una correcta hidratación ± alopurinol según los factores de riesgo.

6.4.3. Precauciones especiales

- Ajustes de dosis de IVO según las interacciones medicamentosas.
- Ajustes de AZA según la ficha técnica.

6.4.4. Identificación y tratamiento precoz del síndrome de diferenciación

El síndrome de diferenciación es un riesgo conocido asociado al tratamiento con IVO en pacientes con LMA y puede presentarse durante el primer ciclo o posteriormente. Los síntomas clínicos del síndrome de diferenciación incluyen leucocitosis no infecciosa, edema periférico, pirexia, disnea, derrame pleural, hipotensión, hipoxia, infiltrados pulmonares, derrame pericárdico, sobrecarga hídrica y aumento de la creatinina.

El síndrome de diferenciación puede ser potencialmente mortal o incluso mortal si no se trata. En caso de sospecha de síndrome de diferenciación (de cualquier grado), se debe iniciar la administración de corticosteroides sistémicos y la monitorización hemodinámica, como se detalla en la **Tabla 2**. En caso de leucocitosis, se debe iniciar citorreducción con hidroxiurea. Las dosis de corticosteroides e hidroxiurea deben reducirse solo después de la clara mejoría de los síntomas. En caso de intolerancia a la hidroxiurea, puede administrarse 1 g/m² de citarabina i.v. Los síntomas del síndrome de diferenciación pueden reaparecer tras la interrupción prematura del tratamiento con corticosteroides o hidroxiurea. El tratamiento con IVO se interrumpirá si los signos/síntomas del síndrome de diferenciación de grado 3 o superior persisten durante más de 48 horas, incluso después del inicio

Tabla 2. Manejo de la toxicidad

Toxicidad	Acción recomendada
Síndrome de diferenciación	<ul style="list-style-type: none"> • Si se sospecha síndrome de diferenciación (de cualquier grado), administrar corticosteroides sistémicos a la dosis sugerida de 10 mg de dexametasona i.v. cada 12 horas hasta la desaparición de los signos y síntomas durante un mínimo de 3 días y reducir la dosis solo tras la resolución de los síntomas. La interrupción prematura puede provocar la reaparición de los síntomas • Iniciar monitorización hemodinámica hasta la resolución de los síntomas y durante un mínimo de 3 días • Interrumpir el tratamiento con IVO si los signos o síntomas de grado 3 o superior persisten durante más de 48 horas tras el inicio de los corticosteroides sistémicos • Reanudar el tratamiento con 500 mg de IVO una vez al día cuando los signos o síntomas sean de grado 2 o inferior y tras la mejoría del estado clínico
Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos > 25 × 10 ⁹ /L o un aumento absoluto del recuento total de glóbulos blancos > 15 × 10 ⁹ /L desde el valor inicial)	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar el tratamiento con hidroxiurea según indicación clínica • Disminuir gradualmente la dosis de hidroxiurea solo después de que la leucocitosis mejore o se resuelva. La interrupción prematura de IVO puede provocar una recurrencia • Interrumpir el tratamiento con IVO si la leucocitosis no mejora tras el inicio de la hidroxiurea • Reanudar el tratamiento con 500 mg de IVO una vez al día cuando la leucocitosis se haya resuelto

i.v.: intravenoso; IVO: ivosidenib

de los corticosteroides sistémicos. El tratamiento con IVO una vez al día debe reanudarse cuando los signos/síntomas mejoren a grado 2 o inferior, y tras la mejoría del estado clínico del paciente.

6.4.5. Manejo de la prolongación del intervalo QTc

En primer lugar, esta es la clasificación CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) de prolongación del QTc (intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia -QTcF-).

1. Grado 1: QTc promedio de 450 a 480 ms.
2. Grado 2: QTc promedio de 481 a 500 ms.
3. Grado 3: QTc promedio ≥ 501 ms; cambio > 60 ms respecto al valor basal.
4. Grado 4: *torsade de pointes*; taquicardia ventricular polimórfica; signos/síntomas de arritmia grave.

Si se utiliza la fórmula de corrección de Bazett, generalmente tendremos intervalos QTcB más prolongados (hasta 30 ms).

No se podrá iniciar IVO en caso de QTcF ≥ 500 ms, según el método de Fridericia o ante cualquier otro factor que aumente el riesgo de prolongación del QT o eventos arrítmicos (por ejemplo, hipopotasemia grave no controlada, antecedentes personales o familiares establecidos de síndrome de intervalo QT largo). Los pacientes con un intervalo QTcF prolongado en el contexto de marcapasos o de un bloqueo de rama del haz de His pueden iniciar IVO, aunque en estos casos se recomienda la consulta con cardiología.

Una vez iniciado IVO, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT, especialmente cuando se administra en combinación con fármacos antiarrítmicos, fluoroquinolonas, antifúngicos azólicos, antagonistas de la serotonina (5-HT₃) o inhibidores moderados o potentes del CYP3A4. Se debe evitar administrar medicamentos concomitantes asociados con la prolongación del intervalo QT y, si no hay otras opciones terapéuticas disponibles, monitorizar a los pacientes que reciben IVO con la combinación de estos fármacos y evaluar el electrocardiograma (ECG) y los electrolitos (incluidos potasio, magnesio y calcio), especialmente en pacientes que presenten náuseas, vómitos o diarrea.

Los pacientes que experimenten una prolongación del intervalo QTcF > 480 ms (grado CTCAE 2) mientras reciben IVO deben ser manejados de acuerdo con las siguientes pautas:

- Se deben controlar los niveles de electrolitos (potasio, calcio y magnesio) y administrar suplementos para corregir cualquier valor fuera del rango normal.
- Se deben revisar y ajustar las terapias concomitantes según corresponda para los medicamentos con efectos conocidos de prolongación del intervalo QT (www.crediblemeds.org) (**Anexo 3**).

- Si no se identifica otra causa y especialmente si el QTcF permanece elevado (después de implementar las medidas anteriores), se podrá interrumpir IVO y se deberá volver a realizar un ECG aproximadamente una semana después de la primera observación de la prolongación del QTcF o con mayor frecuencia según esté indicado. Si el QTcF se ha normalizado o mejorado, se deberá considerar la reexposición a IVO si se suspendió.
- Se deberá realizar un ECG al menos una vez por semana durante dos semanas tras conseguir la reducción del QTcF a ≤ 480 ms.

En caso de grado 3 se tomarán medidas similares de interrupción y monitorización, pero se reiniciará con una dosis de 250 mg/día. Si se produce un grado 4, se interrumpirá definitivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Manejo de la toxicidad

Toxicidad QTcF	Acción recomendada
Intervalo QTcF promedio de 481 a 500 ms (grado 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar y suplementar los niveles de electrolitos según indicación clínica • Revisar y ajustar los medicamentos concomitantes con efectos conocidos de prolongación del intervalo QTcF • Interrumpir el tratamiento con IVO hasta que el intervalo QTcF vuelva a ≤ 480 ms • Reanudar el tratamiento con 500 mg de IVO una vez al día después de que el intervalo QTcF vuelva a ≤ 480 ms • Monitorizar el ECG al menos una vez a la semana durante 2 semanas tras la vuelta del intervalo QTcF a ≤ 480 ms
Intervalo QTcF promedio ≥ 501 ms; cambio > 60 ms respecto del valor inicial (grado 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar y suplementar los niveles de electrolitos según indicación clínica • Revisar y ajustar la medicación concomitante con efectos conocidos de prolongación del intervalo QTcF • Interrumpir el tratamiento con IVO hasta que el intervalo QTcF se recupere a menos de 30 ms del valor basal o a ≤ 480 ms • Reanudar el tratamiento con 250 mg de IVO una vez al día después de que el intervalo QTcF se recupere a menos de 30 ms del valor basal o a ≤ 480 ms • Monitorizar el ECG al menos una vez a la semana durante 2 semanas tras la recuperación del intervalo QTcF a menos de 30 ms del valor basal o a ≤ 480 ms • Si se identifica una etiología alternativa para la prolongación del intervalo QTcF, la dosis puede aumentarse a 500 mg de IVO una vez al día
Prolongación del intervalo QTcF con signos/síntomas de arritmia ventricular potencialmente mortal (grado 4)	Interrupción permanente de IVO

ECG: electrocardiograma; IVO: ivosidenib; QTcF: intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia

Tabla 4. Manejo de la toxicidad

Toxicidad	Acción recomendada
Otras reacciones adversas de grado 3 o superior	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir IVO hasta que la toxicidad se resuelva a grado 1 o inferior, o al nivel basal, luego reanudar a 500 mg diarios (si toxicidad previa de grado 3) o 250 mg diarios (si toxicidad previa de grado 4) • Si la toxicidad de grado 3 ocurre (una segunda vez), reducir la dosis de IVO a 250 mg diarios hasta que la toxicidad se resuelva, luego reanudar a 500 mg diarios. Si la toxicidad de grado 3 ocurre (una tercera vez) o la toxicidad de grado 4 ocurre, interrumpir IVO

IVO: ivosidenib

6.4.6. Ajustes de dosis por otras toxicidades

Se permitirán modificaciones de la dosis de IVO de 500 a 250 mg en el estudio para el manejo de los efectos adversos. Si se produce más de un efecto adverso que requiera una modificación de la dosis, una vez que todos los eventos adversos hayan remitido a los valores iniciales o de grado 1, la dosis de IVO deberá reducirse a 250 mg. Se podrá permitir un reescalamiento.

Se desaconsejan los retrasos de dosis (es decir, dosis administradas más de 12 horas después de la hora habitual), excepto cuando sea necesario para el manejo de los eventos adversos.

Los grados especificados para los eventos adversos se definen según los criterios CTCAE, versión 5.0⁽³³⁾ (Tabla 4).

6.4.7. Ajustes de dosis por interacciones medicamentosas

En este apartado se tratan las modificaciones de la dosis de IVO durante el tratamiento con inhibidores potentes o moderados del CYP3A.

El IVO se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y sus concentraciones plasmáticas aumentan con la administración concomitante de un inhibidor potente o moderado del CYP3A4, lo que puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTcF. La administración de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 debe seguir la práctica clínica habitual local; las modificaciones de la dosis de IVO deben seguir las recomendaciones de la ficha técnica y del folleto informativo. Deben evitarse siempre que sea posible durante el tratamiento con IVO y, en su lugar, deben considerarse terapias alternativas que no sean inhibidores potentes o moderados del CYP3A4.

Si no es posible una alternativa adecuada, la dosis recomendada de IVO debe reducirse a 250 mg (1 comprimido de 250 mg) una vez al día. Una vez suspendido el inhibidor moderado o potente del CYP3A4, la dosis de IVO debe aumentarse de nuevo a 500 mg después de al menos 5 vidas medias del inhibidor. Además, si no es posible

una alternativa adecuada, se debe tratar a los pacientes con precaución y monitorizarlos estrechamente para detectar la prolongación del intervalo QTcF al menos una vez por semana. Para consultar la lista de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 que no deben administrarse conjuntamente con IVO, consulte el **Anexo 4**.

Consultar la ficha técnica o el resumen de las características de IVO para obtener información adicional sobre las terapias concomitantes que deben evitarse o usarse con precaución, incluyendo los sustratos de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, los transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) y las uridina difosfato glucuronosiltransferasas (UGT).

IVO es un sustrato del CYP3A4. Se prevé que la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 disminuya las concentraciones plasmáticas de IVO y está prohibida durante el estudio. Para consultar la lista de inductores potentes del CYP3A4, véase el **Anexo 4**. Además, el IVO inhibe la P-gp y tiene el potencial de inducirla. Por lo tanto, puede alterar la exposición sistémica a principios activos que se transportan predominantemente por la P-gp, como el dabigatrán. La administración concomitante de dabigatrán está contraindicada.

6.4.8. Evaluación de la respuesta

Se recomienda realizar el aspirado de MO al final del ciclo 1 y/o 2. A continuación se recomienda realizar un aspirado de MO al final del ciclo 4 y del ciclo 6 y después solo se repite si se sospecha una recaída (u otra indicación médica). La evaluación de la enfermedad del sujeto se basa en el examen físico más reciente, los resultados de MO y los valores hematológicos recientes.

6.5. Venetoclax + azacitidina

6.5.1. Administración del ciclo 1

AZA 75 mg/m²/día s.c., días 1 a 7 o en un esquema de 5-0-2 (descanso el fin de semana) combinado con VEN 400 mg/día, días 1 a 14 o 21 (con ajuste de dosis según el apartado 6.5.6).

VEN se administrará con un aumento gradual de 3 días (*ramp-up*), comenzando con una dosis de 100 mg el día 1, 200 mg el día 2 y 400 mg el día 3 del ciclo 1 (con ajuste de dosis según el apartado 6.5.6). Se recomienda la hospitalización durante el periodo de *ramp-up* de VEN en el ciclo 1 (es decir, del día 1 al día 4) y mantener la hospitalización hasta el día 7-14 del primer ciclo (primeras 2 semanas, con el fin de vigilar complicaciones precoces (SLT, infecciones y hemorragias, fundamentalmente). En caso de no ingresar al paciente, se requiere control en el hospital de día o domiciliaria cada 48-72 horas las 2 primeras semanas. En el apartado 6.5.6 se indican los ajustes de dosis con inhibidores moderados o potentes concomitantes de CYP3A.

Los ciclos sucesivos se administrarán en un intervalo mínimo de 28 días, pudiendo administrarse cada 42-56 días en aquellos pacientes con mala tolerancia.

En la **Tabla 5** se muestra el esquema habitual del ciclo 1.

6.5.2. Esquema de tratamiento venetoclax + azacitidina en ciclos sucesivos

Pautas de AZA de 7 días seguidos o con descanso 5-0-2. No iniciar el siguiente ciclo hasta la recuperación de la neutropenia (> 1 × 10⁹/L) y trombopenia (> 50 × 10⁹/L) en pacientes en RC o RCi. Los ciclos se administrarán con una frecuencia de mínima de 28 días, pudiendo administrarse cada 42-56 días en aquellos pacientes con mala tolerancia o neutropenia prolongada. Administrar hasta recaída o progresión de la LMA mientras exista buena tolerancia. Se recomienda el estrecho seguimiento de los pacientes con mutaciones de *FLT3* para iniciar la segunda línea de forma precoz según el protocolo LMA-RR-On.

En la **Tabla 6** se muestra el esquema habitual en ciclos 2 y sucesivos.

Tabla 5. Esquema habitual del ciclo 1

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Azacitidina	75 mg/m ²	s.c.	1-7
Venetoclax	100 mg ^a	oral	1
Venetoclax	200 mg ^a	oral	2
Venetoclax	400 mg ^a	oral	3-21 ^{b,c}

^a Se requiere ajuste de dosis de venetoclax (VEN) si se administra concomitantemente un inhibidor de CYP3A (50% de reducción de dosis con inhibidor moderado y 75% con inhibidor potente; es decir, 100 mg de VEN si se coadministra con voriconazol e incluso 50 mg si se coadministra con posaconazol; **Tabla 6**); ^b se recomienda realizar un aspirado de médula ósea aproximadamente en el día 14 (opcional), si el resultado es compatible con MLFS (*morphologic leukemia free state*), respuesta completa (RC) o remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta (RCi), se puede retirar VEN hasta el inicio del ciclo 2. Si por cuestiones logísticas es difícil realizar un aspirado medular en el día 14, se puede suspender VEN en el día 14 si el paciente presenta pancitopenia sin blastos en sangre periférica (sin necesidad de realizar el aspirado); ^c el esquema de administración de VEN según la ficha técnica incluye 28 días de administración continua por ciclo. La presente recomendación de 14-21 días se basa en la experiencia acumulada del grupo PETHEMA y otros grupos cooperativos

Tabla 6. Esquema habitual en ciclos 2 y sucesivos

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Azacitidina	75 mg/m ²	s.c.	1-7
Venetoclax	400 mg ^a	oral	1-14 ^{b,c}

^a Se requiere ajuste de dosis si se administra concomitantemente a un inhibidor de CYP3A (50% de reducción de dosis con inhibidor moderado y 75% con inhibidor potente; es decir, 100 mg de venetoclax -VEN- si se coadministra con voriconazol o posaconazol; véase el apartado 6.5.6); ^b en pacientes con neutropenia previa prolongada (neutropenia en el día +28 de cualquier ciclo previo) o mala tolerancia se aconseja administrar solo 7 días de VEN (días 1-7); ^c el esquema de administración de venetoclax según la ficha técnica incluye 28 días de administración continua por ciclo. La presente recomendación de 7-14 días se basa en la experiencia del grupo PETHEMA hasta este momento

6.5.3. Medidas de soporte

- En caso de reacción local importante tras AZA, se puede recomendar la administración de crema de corticoide tópico en el lugar de punción tras la administración s.c.
- En caso de trombocitopenia grave y/o refractariedad plaquetaria con clínica hemorrágica local, se puede recomendar la administración de AZA i.v. hasta la recuperación plaquetaria.
- Antiemético opcional: ondansetrón 4-8 mg, 30 minutos antes de AZA. Considerar metoclopramida en casos con estreñimiento o susceptibles a este.
- Tratamiento del estreñimiento por AZA e incluso profilaxis (por ejemplo, lactulosa 1 sobre diario) si se ha producido en ciclos previos.
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg o ranitidina 300 mg/día p.o.
- Se recomienda profilaxis antifúngica con triazol y antimicrobiana (con quinolona) en el primer y segundo ciclo de VEN + AZA.
- Profilaxis antimicrobiana y antifúngica en ciclos sucesivos según la profundidad y la duración de la neutropenia (se recomienda si se prevé u ocurre neutropenia de grado 4 y > 7 días).
- Soporte transfusional adecuado (plaquetas > 10.000 y hemoglobina -Hb- > 8 g/dL; adaptar todo según la clínica hemorrágica y anémica).
- Aumento de riesgo de SLT, administrar profilaxis del SLT, asegurar una correcta hidratación + alopurinol o rasburicasa (no los dos) según los factores de riesgo (véase el apartado 8.2) (no se requiere en pacientes en RC/RCi/MLFS).
- Se puede administrar G-CSF en pacientes en RC/RCi/MLFS en caso de neutropenia grave prolongada, aunque su indicación fundamental debe ser el soporte en caso de infección grave.

6.5.4. Precauciones especiales

- Citorreducir a $< 25 \times 10^9/L$ leucocitos antes del inicio de ciclo con hidoxicarbamida (máximo 6 g/día, repartidos en dosis cada 6-12 horas) o citarabina (1-2 g/m²).
- *Ramp-up* en ciclo 1 (ajustes de dosis si es necesario, véase el apartado 6.5.6).
- Hospitalización las primeras 1-2 semanas del ciclo 1.
- Profilaxis con quinolona y triazol en el ciclo 1 y sucesivos si hay neutropenia de grado 4.
- Aspirado medular aproximadamente en el día 14 de ciclo 1 y suspender si los blastos $< 5\%$ y/o hay pancitopenia (véase el apartado 6.5.5). Este aspirado es opcional y solo tiene por objetivo guiar para una suspensión precoz de VEN: si el resultado es compatible con MLFS, RC o RCi, se puede interrumpir VEN hasta el inicio del ciclo 2. Si por cuestiones logísticas es difícil realizar un

aspirado medular en el día 14, se puede suspender VEN en el día 14 si el paciente presenta pancitopenia sin blastos en sangre periférica (sin necesidad de realizar el aspirado).

- Ajustes de los días de VEN y/o AZA en los ciclos si existe neutropenia y/o trombopenia (véase el apartado 6.5.5).
- Ajustes de la dosis de VEN según las interacciones (véase el apartado 6.5.6).
- Uso de G-CSF restringido, sobre todo si hay infecciones o neutropenias muy prolongadas (> 35-42 días, en ausencia de enfermedad visible).

6.5.5. Ajustes de dosis y manejo de la mielotoxicidad

En pacientes con neutropenia de grado 4 ($< 0,5 \times 10^9/L$) y/o una evaluación de MO realizada aproximadamente en el día 14 del ciclo 1 que no muestre infiltración leucémica (generalmente en aplasia), se puede suspender VEN. Si por cuestiones logísticas es difícil realizar un aspirado medular en el día 14, se puede suspender VEN en el día 14 si el paciente presenta pancitopenia sin blastos en sangre periférica (sin necesidad de realizar el aspirado).

En pacientes con RC morfológica y trombopenia o neutropenia de grado 3 o 4 después del día 29 del ciclo:

- Primera aparición: retrasar de 14 a 21 días el siguiente ciclo hasta la recuperación completa e iniciar el siguiente ciclo con el esquema AZA en la dosis inicial + VEN durante 14 días (7 días en caso de que en el primer ciclo se administrarán 14 días o menos de VEN).
- Segunda aparición: retrasar de 14 a 21 días el siguiente ciclo hasta la recuperación completa e iniciar el siguiente ciclo con el esquema AZA en la dosis inicial + VEN durante 7 días.
- Tercera aparición: retrasar de 14 a 21 días hasta la recuperación completa e iniciar el siguiente ciclo con el esquema AZA al 50% de la dosis inicial + VEN durante 7 días.

No se recomiendan modificaciones de dosis en caso de leucemia persistente.

6.5.6. Ajustes de dosis en caso de interacciones medicamentosas

Están contraindicados los inductores potentes del CYP3A durante el estudio.

Se permite el uso de inhibidores potentes o moderados del CYP3A o de inductores moderados del CYP3A durante todos los ciclos si no existe una alternativa terapéutica adecuada. La coadministración de un inhibidor potente o moderado del CYP3A requiere un ajuste de la dosis de VEN (véase el listado de medicamentos en el **Anexo 4) (Tabla 7)**.

El *ramp-up* será el siguiente si el paciente está recibiendo un inhibidor potente del CYP3A: comenzando con una dosis de 10 mg el día 1, una dosis de 20 mg el día 2, una dosis de 50 mg el día 3, 100 mg el día 4 del ciclo 1 y en adelante.

Tabla 7. Ajustes de dosis

Dosis de venetoclax	Dosis de venetoclax si se da un inhibidor moderado de CYP3A	Dosis de venetoclax si se da inhibidor potente de CYP3A
100 mg	50 mg	10 mg
200 mg	100 mg	50 mg
400 mg	200 mg	100 mg*

* En caso de que el inhibidor potente sea posaconazol, algunos autores recomiendan la dosis de 50 mg de venetoclax (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.2761>)

6.5.7. Evaluación de la respuesta

Se puede realizar el aspirado de MO aproximadamente en el día 14 del ciclo 1 (opcional) con el fin de guiar la interrupción de VEN antes del día 21. Se debe realizar un aspirado de MO final del ciclo 1 y/o 2 (en ambos casos, idealmente cuando se produce la recuperación hemoperiférica con cifras de neutrófilos $> 1 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 50-100 \times 10^9/L$; y/o antes de los días 35-42 si no se produce la recuperación). A continuación, se recomienda realizar un aspirado de MO al final del ciclo 4 y del ciclo 6, y después solo se repite si se sospecha una recaída (u otra indicación médica). La evaluación de la enfermedad del sujeto se basa en el examen físico más reciente, los resultados de MO y los valores hematológicos recientes. No se recomienda en este protocolo discontinuación ni incremento de dosis del esquema terapéutico en función de los resultados de EMR.

6.6. FLUGA

6.6.1. Criterios para administrar FLUGA de forma ambulatoria

Se deberán cumplir todos estos criterios:

- Buen estado general que le permita un correcto manejo ambulatorio.
- Posibilidad de administrar medicación por vía oral.
- LMA no hiperleucocitaria (leucocitos $< 25 \times 10^9/L$).
- Función renal adecuada.
- Buena diuresis basal y posibilidad de hidratación adecuada por vía oral.
- Ausencia de signos/síntomas y datos bioquímicos de SLT espontáneo.
- Ácido úrico basal en rango normal.
- Ausencia de coagulopatía de consumo en los exámenes de hemostasia.

- Ausencia inicial de cualquier complicación grave infecciosa, hemorrágica, tromboisquémica o de cualquier otro tipo, que aconseje el manejo en régimen de hospitalización.
- Capacidad del paciente/familiar/acompañante de reconocer signos o síntomas que requieran evaluación médica urgente.

6.6.2. Criterios para administrar la quimioterapia en régimen de hospitalización

Se aconsejará la administración de la quimioterapia FLUGA en régimen de hospitalización **si no se cumplen todos los criterios arriba indicados.**

6.6.3. Ciclo 1 de FLUGA

- Si el paciente se administra la quimioterapia en régimen ambulatorio (véanse los criterios en el apartado 6.6.1.):
 - **Priming con G-CSF** (lenograstim o filgrastim): $5 \mu g/kg/día$ s.c. días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis $> 10 \times 10^9/L$, no administrar si hiperleucocitosis $> 25 \times 10^9/L$.
 - **Fludarabina**: se administrará desde el día 2 hasta el día 6, v.o., a la dosis de $40 mg/m^2/día$. En **mayores de 75 años**, administrar una dosis menos de fludarabina (desde el día 2 hasta el día 5).
 - **Citarabina**: se administrará desde el día 2 hasta el día 5 s.c., a la dosis de $75 mg/m^2/día$.
- Si el paciente se administra la quimioterapia en régimen de hospitalización (véanse los criterios para la hospitalización en el apartado 6.6.2), se podrá administrar la citarabina y la fludarabina por vía i.v. de la siguiente forma:
 - **Priming con G-CSF** (lenograstim o filgrastim): $5 \mu g/kg/día$ s.c. días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis $> 10 \times 10^9/L$, no administrar si hiperleucocitosis $> 25 \times 10^9/L$.
 - **Fludarabina**: desde el día 2 hasta el día 6, por vía i.v., en 30 minutos, a la dosis de $25 mg/m^2/día$. En **mayores de 75 años**, administrar una dosis menos de fludarabina (desde el día 2 hasta el día 5).
 - **Citarabina**: desde el día 2 hasta el día 5, por vía i.v., en perfusión de 6 horas, a la dosis de $75 mg/m^2/día$.

6.6.4. Modificaciones de dosis de citarabina durante el tratamiento de inducción

No se sugieren modificaciones específicas de dosis, puesto que en estas guías de tratamiento se contemplan dosis bajas de citarabina.

6.6.5. Modificación de la dosis de fludarabina durante el tratamiento de inducción

La dosis de fludarabina debe ser modificada de acuerdo con el aclaramiento estimado de creatinina, siguiendo la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{Aclaramiento de creatinina en hombres (mL/min):} \\ (140-\text{edad}) \times (\text{peso})^* / (72) \times (\text{creatinina sérica})$$

$$\text{Aclaramiento de creatinina en mujeres (mL/min):} \\ 0,85 \times (140-\text{edad}) \times (\text{peso})^* / (72) \times (\text{creatinina sérica})$$

* Edad en años, peso en kg y creatinina sérica en mg/dL

En caso de insuficiencia renal grave o diálisis, la administración será necesariamente v.o. En caso de diálisis, administrar la fludarabina tras la realización de esta.

Las dosis de **fludarabina oral** se administrarán de la forma que aparece en la **Tabla 8**.

Las dosis de **fludarabina intravenosa** se administrarán de la forma que aparece en la **Tabla 9**.

En caso de **toxicidad no hematológica grave** (diferente a neurotoxicidad): considerar retrasar o interrumpir tratamiento, o reducir la dosis de fludarabina al 50%.

En caso de **neurotoxicidad**: considerar retrasar o interrumpir el tratamiento con fludarabina.

En caso de **anemia hemolítica autoinmune**, interrumpir el tratamiento con fludarabina.

Tabla 8. Dosis de fludarabina oral

Aclaramiento estimado de creatinina (mL/min)	Dosis que administrar, en %	En mg/m ²
> 70	100	40
30-70	80	32
< 30	50	20

Tabla 9. Dosis de fludarabina intravenosa

Aclaramiento estimado de creatinina (mL/min)	Dosis que administrar, en %	En mg/m ²
> 80	100	25
50-79	80	20
30-49	60	15
< 30	< 50%	10

6.6.6. Ciclos 2 y 3 de FLUGA

- **Priming con G-CSF** (lenograstim o filgrastim): 5 µg/kg/día s.c. días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis > 10 × 10⁹/L, no administrar si hiperleucocitosis > 25 × 10⁹/L.
- **Fludarabina**: se administrará desde el día 2 hasta el día 6, v.o., a la dosis de 40 mg/m²/día. En **mayores de 75 años**, administrar una dosis menos de fludarabina (desde el día 2 hasta el día 5).
- **Citarabina**: se administrará desde el día 2 hasta el día 5 por vía s.c., a la dosis de 75 mg/m²/día.

6.6.7. Mantenimiento con 6 ciclos de mini-FLUGA

Se iniciará el tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que hayan acabado el segundo ciclo de consolidación y que hayan obtenido o permanezcan en RC o RCi tras este. Se puede también considerar en pacientes con respuesta parcial (RP) si no existe mejor alternativa terapéutica.

Se requiere que el paciente no haya presentado efectos secundarios que contraindiquen la administración de citarabina o fludarabina.

Los ciclos se intentarán administrar cada 4 o 5 semanas, pero solo se iniciarán cada vez que el paciente presente recuentos absolutos de neutrófilos > 0,5-1 × 10⁹/L y siempre que se hayan recuperado de los efectos tóxicos del ciclo anterior.

6.6.7.1. Mantenimientos 1 a 6

- **Citarabina**: se administrará los días 1 y 2 por vía s.c., a la dosis de 75 mg/m²/día.
- **Fludarabina**: se administrará los días 1 y 2, v.o., a la dosis de 40 mg/m²/día (ajustar si es necesario, véase el apartado 6.6.5).

7. Profilaxis y tratamiento de la recaída meníngea

No se deberá realizar punción lumbar de despistaje de infiltración leucémica al diagnóstico, con la excepción en pacientes con signos y síntomas de infiltración meníngea.

Solo se administrará triple quimioterapia intratecal (metotrexato 12 mg + citarabina 30 mg + hidrocortisona 20 mg) en pacientes con infiltración meníngea al diagnóstico documentada. En caso de no ser posible la realización de la punción lumbar, se podrá administrar radioterapia craneoespinal.

8. Medidas generales de soporte aconsejadas

Además de las recomendaciones en la sección 6, a continuación se detallan las medidas de soporte recomendadas durante el tratamiento. Es importante que se preste especial atención a estas medidas, puesto que de ellas depende en gran parte el éxito del esquema terapéutico. **Estas medidas son una guía general y pueden ser modificadas según la práctica habitual de cada centro.**

8.1. Hidratación

Se recomienda una hidratación vigorosa (si es posible al menos 2 L/m²/día) durante la fase de citorreducción y administración del primer ciclo de tratamiento con VEN + AZA o FLUGA (y/o en caso de hiperleucocitosis), ya sea por vía i.v. o v.o. Sin embargo, teniendo en cuenta el alto riesgo de retención hídrica en estos pacientes (uso de hemoderivados abundantes, frecuente comorbilidad cardíaca, hepática o renal asociada), se debe tener una especial precaución con los balances hídricos e incluso pautar una hidratación no excesiva (entre 1 y 2 L/m²/día) en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica y/o escasa diuresis basal y/o insuficiencia cardíaca previa. Si el paciente no puede recibir hidratación suficiente (< 1 L/m²/día) por tener insuficiencia renal crónica y/o escasa diuresis basal y/o insuficiencia cardíaca previa, y además presenta un riesgo intermedio o alto de síndrome de lisis tumoral (> 1 punto, véase el apartado 8.2), se aconseja el ingreso en el hospital, la administración i.v. de la hidratación, la monitorización de la diuresis y la prevención del SLT con rasburicasa (véase el apartado 8.2).

En pacientes tratados con monoterapia, que tendrá generalmente manejo ambulatorio, se recomienda hidratación oral adecuada durante los ciclos. En pacientes que reciban IVO + AZA, debe tenerse especial precaución con la posible sobrecarga hídrica por el riesgo de síndrome de diferenciación.

8.2. Síndrome de lisis tumoral

Además de las recomendaciones en la sección 6, con LMA activa se recomienda la siguiente estrategia de profilaxis adaptada al riesgo según la puntuación (*score*) previa a recibir la quimioterapia citotóxica.

Además, **hay que tener en cuenta que VEN se asocia a un mayor riesgo de SLT, por lo que hay que tener especial precaución y monitorizar frecuentemente, especialmente durante la primera semana.**

Tabla 10. Recomendaciones de profilaxis y tratamiento según el score basal de síndrome de lisis tumoral (SLT)

0-1 puntos	Hidratación > 2 L/m ² /día v.o. o i.v. + alopurinol 300 mg/12-24 h v.o. ± HCO ₃ 1/6 M/12 h
2-3 puntos	Hidratación > 2 L/m ² /día i.v. + rasburicasa 0,2 mg/kg (dosis única 4 h antes de la quimioterapia)
4-6 puntos	Hidratación > 2 L/m ² /día i.v. + rasburicasa 0,2 mg/kg 2-4 días (1.ª dosis 4 h prequimioterapia)
Tratamiento con rasburicasa en pacientes con SLT clínico hasta la resolución de los síntomas. Valorar profilaxis con rasburicasa si la hiperhidratación no es posible, aun sin factores de riesgo de SLT	

i.v.: intravenoso; v.o.: vía oral

Score de SLT (sumar los puntos obtenidos antes de iniciar la quimioterapia, máximo 6 puntos)⁽⁸⁾:

- 1 punto: leucocitos entre 25 y 75 × 10⁹/L.
- 1 punto: lactato deshidrogenasa (LDH) entre 1 y 4 × LSN.
- 2 puntos: leucocitos > 75 × 10⁹/L.
- 2 puntos: LDH > 4 × LSN.
- 2 puntos: ácido úrico 7,5 mg/dL (o superior al LSN).

Las recomendaciones de profilaxis y tratamiento según el score basal de SLT se presentan en la **Tabla 10**.

8.3. Transfusiones

Los centros participantes seguirán los protocolos institucionales que tengan establecidos para la política transfusional de hemoderivados en pacientes con leucemia aguda. Se recomienda emplear hemoderivados filtrados (e irradiados si se trata con FLUGA). Se recomienda la transfusión de concentrados de plaquetas para mantener recuentos por encima de 10 × 10⁹/L y concentrados de hematíes para mantener cifras de Hb superiores a 8-9 g/dL. En los pacientes con sospecha de coagulopatía se recomienda transfundir plaquetas para mantener una cifra superior a 50 × 10⁹/L, corregir las alteraciones hemostáticas mediante la transfusión de fibrinógeno o crioprecipitado (mantener fibrinógeno sérico > 150 mg/dL) y/o plasma (mantener índice de Quick > 60%).

Solo si existen problemas de sobrecarga hídrica, en pacientes con hemorragia amenazante para la vida y sin fenómenos trombóticos amenazantes, se puede valorar la administración de concentrado de complejo protrombínico para corregir la coagulopatía. En los pacientes que reciban solo tratamiento de soporte (paciente *unfit* paliativo), aunque los criterios para transfundir puedan ser más laxos, se deberá garantizar un correcto soporte transfusional.

8.4. Anticoagulantes

No se recomienda el uso sistemático de heparina ni antifibrinolíticos como profilaxis. En caso de trombosis arterial o venosa graves, habrá que tratar al paciente con heparina y/o fibrinolíticos, pero habrá que tener en cuenta el alto riesgo hemorrágico de los pacientes si estos presentan coagulopatía y/o recuentos plaquetarios < 50 × 10⁹/L. En caso de accidente cerebrovascular trombótico/isquémico, en el que la transformación hemorrágica sería amenazante para la vida, la anticoagulación deberá intentar posponerse hasta la resolución de la coagulopatía.

Muchos de estos pacientes reciben previamente al diagnóstico de LMA anticoagulantes orales por antecedentes cardiológicos como la fibrilación auricular. Se debe evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio teniendo en cuenta el mayor riesgo hemorrágico y suspender los anticoagulantes orales hasta la recuperación de las plaquetas, pautando heparina de bajo peso molecular en función del riesgo trombótico. Una vez se haya recuperado la trombopenia y se decida reanudar la anticoagulación oral, se deberán tener en cuenta las interacciones medicamentosas con los distintos fármacos.

8.5. Factores de crecimiento

Solo estarán claramente indicados en caso de infección grave en el contexto de neutropenia posquimioterapia.

En caso de indicarlo “profilácticamente” para acelerar la recuperación de la cifra de granulocitos, administrar G-CSF 5 µg/kg/día s.c. solo desde el día 10 posquimioterapia.

No se recomienda la administración de G-CSF pegilado.

No se recomienda el uso de eritropoyetina o análogos de la trombopoyetina.

8.6. Antieméticos

Además de las recomendaciones en la sección 6, los centros participantes seguirán los protocolos institucionales que tengan establecidos para el control de la emesis inducida por quimioterapia.

8.7. Infecciones

Además de las recomendaciones en la sección 6, los centros participantes seguirán los protocolos institucionales que tengan establecidos para la prevención y el tratamiento de las infecciones en pacientes neutropénicos. Se recomiendan las siguientes pautas de profilaxis y monitorización:

- Si reciben FLUGA: profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* asociada a fludarabina con **cotrimoxazol**. **La profilaxis con cotrimoxazol deberá suspenderse solamente una vez transcurridos 3 meses desde la última dosis de fludarabina.**
- Profilaxis de infección fúngica con **antifúngicos** sistémicos durante la fase de neutropenia profunda ($< 0,5 \times 10^9/L$) posquimioterapia (preferentemente que cubran hongos filamentosos).
- Profilaxis antibacteriana con antibióticos del grupo de las **quinolonas** (por ejemplo, ciprofloxacino o levofloxacino) durante la fase de neutropenia profunda ($< 0,5 \times 10^9/L$).
- Profilaxis secundaria prolongada con **antivirales** en pacientes que hayan desarrollado una infección herpética o reactivación de citomegalovirus.
- **Monitorización** de *Aspergillus* y de citomegalovirus a discreción del centro.

9. Criterios de respuesta y recaída

La evaluación de la respuesta al tratamiento de una leucemia aguda requiere un examen físico, un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial, así como un aspirado de MO. Los lugares de afectación extramedular al diagnóstico (por ejemplo, adenopatías mediastínicas o infiltración en líquido cefalorraquídeo) deben reexaminarse para comprobar la ausencia de infiltración leucémica. Los análisis inmunofenotípicos, citoquímicos y citogenéticos pueden servir de apoyo, pero no se requieren para la evaluación clínica. Los investigadores han de saber que la citología de MO y el recuento diferencial de leucocitos en SP en los pacientes que están recuperándose de la quimioterapia o que han recibido factores de crecimiento hematopoyético pueden presentar una mayor proporción de células inmaduras, reflejando una regeneración hematopoyética; esto no debe ser mal interpretado como LMA resistente o recurrente. Si el examen morfológico inicial es ambiguo, se repetirá un segundo examen de MO al menos una semana después.

La **Tabla 11** resume los criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción.

9.1. Remisión completa

Requiere todos los siguientes:

- Recuentos en SP:
 - Neutrófilos $> 1,5 \times 10^9/L$.
 - Plaquetas $> 100 \times 10^9/L$
 - Ausencia de blastos leucémicos.
- Aspirado de MO:
 - No hipoplásico.
 - Blastos $< 5\%$.
- Ausencia de infiltración leucémica extramedular.

9.2. Remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta de la siguiente manera:

- Se cumplen todos los criterios de RC excepto trombocitopenia residual (recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/L$).

Tabla 11. Criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción

Tipo de respuesta	Aspirado de médula ósea	Recuentos en sangre periférica	Otros criterios
Remisión completa (RC)	Valorable, < 5% blastos	Polimorfonucleares (PMN) > $1 \times 10^9/L$ Plaquetas > $100 \times 10^9/L$ Ausencia de blastos leucémicos	-
RC sin recuperación (RCi)	Valorable, < 5% blastos	PMN < $1 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas < $100 \times 10^9/L$ Ausencia de blastos leucémicos	-
Morphological <i>leukemia-free state</i> (MLFS)	No valorable (aplasia o muy hipocelular), < 5% blastos	PMN < $1 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas < $100 \times 10^9/L$ Ausencia de blastos leucémicos	
Remisión parcial (RP)	Valorable, entre 5 y 25% blastos con disminución > 50% respecto al diagnóstico	Ausencia de blastos leucémicos*	-
Resistencia absoluta	Valorable, > 25% blastos y/o reducción de blastos < 50% respecto al diagnóstico	-	-
Muerte en inducción	-	-	Muerte sin objetivarse previamente RP o resistencia

* En general, se requiere recuperación hemoperiférica (PMN > $1.000 \times 10^9/L$ y plaquetas > $100 \times 10^9/L$), pero se acepta clasificar la respuesta como RP sin objetivarse recuperación de recuentos en sangre periférica

9.3. Remisión parcial

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta que incluye todos los criterios siguientes:

- Una disminución de al menos el 50% en el porcentaje de blastos leucémicos respecto al diagnóstico de la LMA.
- Una cifra de blastos entre el 5 y el 25% en la biopsia o aspirado de MO, o una biopsia o aspirado de MO con < 5% de blastos leucémicos con bastones de Auer.
- No se requiere la recuperación total del recuento periférico (neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas > $100 \times 10^9/L$), pero el aspirado de MO no debe mostrar hipoplasia.

9.4. Fracaso terapéutico

9.4.1. Resistencia absoluta

- Estudio de MO realizado tras el inicio de la recuperación de la aplasia con más de un 25% de blastos o con una disminución inferior al 50% respecto al porcentaje basal en MO.
- Aumento del porcentaje de blastos o de la infiltración extramedular a pesar del tratamiento con quimioterapia.

9.4.2. Fallo por muerte durante la inducción

Muerte entre el día en que se inicia el tratamiento de inducción y antes de que se documente una RP o una resistencia absoluta.

9.4.3. Recaída

La recurrencia de la enfermedad después de RC o RCi se define como la primera fecha de aparición de, como mínimo, uno de los siguientes:

- Reparición de blastos leucémicos en SP, confirmado por un recuento de $\geq 5\%$ de blastos en MO, no atribuible a ninguna otra causa (por ejemplo, regeneración de MO tras tratamiento de consolidación). La fecha de la recurrencia se define como la fecha del primer análisis de MO después de RC o RCi consistente con recurrencia de la enfermedad.
- Reparición o desarrollo de enfermedad extramedular demostrada citológicamente.

10. Monitorización clínica y analítica

Todas estas pruebas forman parte de la práctica clínica habitual.

10.1. Balance inicial de la leucemia mieloide aguda (Tabla 12)

Tabla 12. Balance inicial de la leucemia mieloide aguda (LMA)

Anamnesis:	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas medicamentosas • Hábitos tóxicos • Comorbilidades previas y/o concomitantes • Anamnesis completa por aparatos incluyendo síntomas de diátesis hemorrágica y de infecciones • Antecedentes de neoplasia sólida y/o enfermedad preleucémica • Tratamientos previos con radioterapia, braquiterapia y cualquier agente posiblemente relacionado con el desarrollo de LMA • Antecedentes familiares relevantes • Apoyo familiar/social; distancia al hospital • Tratamientos actuales que toma el paciente
Exploración física por aparatos:	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar, entre otras cosas, la presencia de enfermedad extramedular, signos de coagulopatía o infecciones
Pruebas rutinarias:	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma con fórmula • Bioquímica básica con determinación de iones, calcio, fósforo, ácido úrico, urea, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH), perfil hepático • Hemostasia incluyendo fibrinógeno y D-dímeros o productos de degradación del fibrinógeno • Sedimento y anormales en orina • Radiografía de tórax • Electrocardiograma basal • Aspirado de médula ósea y/o biopsia de la cresta ilíaca • Muestra de médula ósea o en su defecto de sangre periférica para estudio citogenético • Muestra de médula ósea o en su defecto de sangre periférica para estudio molecular (envío a PLATAFO-LMA; www.platafolma.org) (Anexo 2) • Muestra de médula ósea o en su defecto de sangre periférica para estudio inmunofenotípico local
Exploraciones recomendables:	<ul style="list-style-type: none"> • Escalas geriátricas • Estudio de línea germinal, recomendable en caso de clara agregación familiar de neoplasias hematológicas • Biobanco: muestras de médula ósea o en su defecto de sangre periférica para congelación de células de ADN y ARN (en ese orden de prioridad) • Ecocardiografía o ventriculografía isotópica o resonancia cardiaca (especialmente en pacientes con antecedentes cardiológicos) • Pruebas funcionales respiratorias (especialmente en pacientes con antecedentes de neumopatía o criterios clínicos de obstrucción crónica al flujo aéreo -OCFA-) • Ecografía abdominal • Tomografía axial computarizada (TAC) de cuello + tórax + abdomen + pelvis, recomendable en caso de hallazgos a la exploración y/o semiología sugestiva de afectación extramedular

10.2. Controles analíticos

Durante el tratamiento con quimioterapia y en los periodos comprendidos entre cada ciclo, los pacientes deben llevar un control analítico adecuado, según el criterio o el protocolo de cada centro. Durante los ciclos de tratamiento, este control debe incluir 1 o 2 determinaciones analíticas cada 1 o 2 semanas (dependiendo de la fase de tratamiento y si el paciente está hospitalizado o no) con hemograma y bioquímica que incluya, además de la determinación básica con iones, la función hepática y la renal durante el periodo comprendido entre el inicio de la quimioterapia y la recuperación hematopoyética. Además, se realizará como mínimo un control de hemostasia cada 1 o 2 semanas. Estas determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

En los periodos comprendidos entre la recuperación hematopoyética y el siguiente ciclo de quimioterapia, se realizará control analítico con hemograma y bioquímica que incluya, además de la determinación básica con iones, la función hepática y la renal, coincidiendo con cada visita a consultas. Estas determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

Durante el seguimiento, las determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

10.3. Estudios de médula ósea y evaluación de la respuesta

Los estudios de MO se realizarán al final del tratamiento, entendiendo la fecha de finalización de este como la de recuperación de la neutropenia tras el último ciclo. Durante el seguimiento del paciente se realizarán aspirados de MO de control. Los controles medulares se realizarán en los siguientes momentos:

- Opcional en el día 14 del primer ciclo.
- Al finalizar el ciclo 1 (opcional si se trata de monoterapia).
- Al finalizar el ciclo 2 (opcional si se trata de monoterapia).
- Al finalizar el ciclo 4. En este punto se remitirán muestras centralizadas para EMR (véase el apartado 4.1).
- Al finalizar el ciclo 6.

En la **Tabla 13** se resumen las pruebas de monitorización recomendadas durante el tratamiento.

Tabla 13. Resumen de las pruebas de monitorización recomendadas durante el tratamiento

	Diagnóstico	C1	C2	Ciclos sucesivos
Anamnesis/Exploración física	X	1-3/Sem ^a	1-2/Sem ^a	SIC
Altura/Peso	X	1-2/Sem ^a	1-2/Sem ^a	SIC
Performance status (ECOG)	X			SIC
Recuentos sanguíneos	X	1-3/Sem ^a	1-2/Sem ^a	SIC
Tiempo de protrombina, TTPa, tiempo de trombina, fibrinógeno, PDF o D-dímeros	X	1-3/Sem ^a	1-2/Sem ^a	SIC
Bioquímica sérica: glucosa, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, GOT, GPT, electrolitos, calcio, fósforo	X	1-3/Sem ^a	1-2/Sem ^a	SIC
Colesterol, triglicéridos, proteínas totales y albúmina	X	SIC	SIC	SIC
Aspirado de médula ósea	X	B ^b	B ^b	X
Cariotipo	X	SIC	SIC	SIC
Inmunofenotipo	X	SIC	SIC	SIC
Biología molecular	X	SIC	SIC	SIC
Muestra centralizada de médula ósea (MO) para enfermedad mínima residual (EMR) ^c	-	-	-	Tras ciclo 4
Muestra centralizada de sangre periférica (SP) para EMR ^d	-	-	-	Tras ciclo 4

SIC: según indicación clínica o del centro; X: debe hacerse

^a Determinaciones realizadas durante el tratamiento con quimioterapia. Posteriormente, estas determinaciones se adaptarán a la situación clínica del paciente; ^b aparte del recomendado en el día 14 de ciclos de VEN + AZA, el aspirado de médula ósea debe realizarse, preferentemente, cuando haya signos de recuperación hemopoyética en los recuentos de sangre periférica y se cumplan criterios de respuesta completa (RC). Alternativamente, debe realizarse para diferenciar toxicidad medular de infiltración medular; ^c se remitirá muestra de MO al laboratorio central asignado a través de la web www.platafolma.org. Estos estudios serán meramente exploratorios, sin que se deban tomar decisiones terapéuticas en función de sus resultados. En caso de ser leucemia mieloide aguda (LMA) *NPM1* o *CBF*, se remitirá 1 tubo de EDTA de 3 mL de SP al laboratorio central de biología molecular correspondiente. En el resto de las LMA se remitirá un tubo de 3 mL de MO al laboratorio central de citometría de flujo correspondiente (**Anexo 1**); ^d se remitirá muestra de SP al laboratorio central asignado a través de la web www.platafolma.org. Estos estudios serán meramente exploratorios, sin que se deban tomar decisiones terapéuticas en función de sus resultados. En caso de ser LMA *NPM1* o *CBF*, se remitirá 1 tubo de EDTA de 5 mL de MO al laboratorio central de biología molecular correspondiente. En todos los casos se remitirá un tubo de 5-10 mL de SP al Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA)

11. Consideraciones éticas

Este documento pretende ser una simple guía para el tratamiento de la LMA en ancianos/*unfit*. Ninguno de los fármacos administrados se puede considerar experimental. La eficacia, la seguridad y el manejo de todos los fármacos aquí recomendados, así como su combinación, vienen avalados por la amplia experiencia adquirida a lo largo de décadas mediante la práctica clínica habitual. Cualquier hematólogo debe ser conocedor de los efectos secundarios de estos agentes terapéuticos.

Los centros y clínicos que decidan incorporar a su práctica clínica habitual estas guías terapéuticas tendrán que informar debidamente a sus pacientes sobre el tratamiento que se les va a administrar, así como de las alternativas terapéuticas. Además de reflejar en la historia clínica que se ha informado al paciente, deberán utilizar los consentimientos para la administración de quimioterapia que habitualmente utilicen en su centro. No es necesario proveer un documento de consentimiento informado específico para administrar el tratamiento aquí propuesto, puesto que los pacientes no van a formar parte de un estudio prospectivo observacional.

Además, se debe obtener el documento de un consentimiento informado sobre el protocolo PALTAFO-LMA para el registro prospectivo de datos clínicos y biológicos de la LMA (disponible en www.fundacionpetehema.org o solicitándolo al coordinador del grupo PETHEMA LMA montesinos_pau@gva.es o a carlos.pastorini@fundacionpetehema.org).

Se podrá obtener información retrospectiva del tratamiento de los pacientes en el contexto de la práctica clínica habitual establecida. En consecuencia, no se considera necesario que se envíe esta guía asistencial a comités éticos.

12. Referencias

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-77. PMID: 35797463.
2. Martínez-Cuadrón D, Serrano J, Gil C, et al. Evolving treatment patterns and outcomes in older patients (≥ 60 years) with AML: changing everything to change nothing? *Leukemia*. 2021;35(6):1571-85. PMID: 33077867.
3. Vives S, Martínez-Cuadrón D, Bergua Burgues J, et al.; PETHEMA Group. A phase 3 trial of azacitidine versus a semi-intensive fludarabine and cytarabine schedule in older patients with untreated acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2021;127(12):2003-14. PMID: 33626197.
4. Récher C, Röllig C, Bérard E, et al. Long-term survival after intensive chemotherapy or hypomethylating agents in AML patients aged 70 years and older: a large patient data set study from European registries. *Leukemia*. 2022;36(4):913-22. PMID: 34775483.
5. Lübbert M, Wijermans PW, Kicinski M, et al.; EORTC Leukemia Group, GIME-MA, and German MDS Study Group. 10-day decitabine versus 3 + 7 chemotherapy followed by allografting in older patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(11):e879-e889. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2024;11(10):e723. PMID: 37914482.
6. Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, et al. Long-term follow-up of VIALE-C in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood*. 2022;140(25):2754-6. Erratum in: *Blood*. 2023;142(21):1846-7. PMID: 36112968.
7. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29. PMID: 32786187.
8. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2024;99(4):615-24. PMID: 38343151.
9. Solana-Altabella A, Rodríguez-Veiga R, Martínez-Cuadrón D, Montesinos P. A systematic review of venetoclax for the treatment of unfit AML patients in real-world: is all that glitters gold? *Ann Hematol*. 2025;104(2):913-35. PMID: 39150561.

10. Boisclair S, Zhou E, Naing P, et al. Less is more: An analysis of venetoclax and hypomethylating agent post-induction treatment modifications in AML. *Leuk Res.* 2024;143:107545. PMID: 38963990.
11. Willekens C, Bazinet A, Chraïbi S, et al. Reduced venetoclax exposure to 7 days vs standard exposure with hypomethylating agents in newly diagnosed AML patients. *Blood Cancer J.* 2025;15(1):68. PMID: 40246832.
12. Short NJ, Daver N, Dinardo CD, et al. Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *J Clin Oncol.* 2024;42(13):1499-508. PMID: 38277619.
13. Yilmaz M, Muftuoglu M, DiNardo CD, et al. Phase I/II Study of Quizartinib, Venetoclax, and Decitabine Triple Combination in FLT3-ITD Mutated AML. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):158. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186699>.
14. Lachowiez CA, Loghavi S, Zeng Z, et al. A Phase Ib/II Study of Ivosidenib with Venetoclax ± Azacitidine in IDH1-Mutated Myeloid Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2023;4(4):276-93. PMID: 37102976.
15. Issa GC, Cuglievan B, DiNardo CD, et al. Early Results of the Phase I/II Study Investigating the All-Oral Combination of the Menin Inhibitor Revumenib (SNDX-5613) with Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (SAVE). *Blood.* 2023;142(Supplement 1):58. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-182337>.
16. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood.* 2024;144(21):2169-73. PMID: 39133932.
17. Döhner H, Pratz KW, DiNardo CD, et al. Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naïve patients with AML treated with venetoclax and azacitidine. *Blood.* 2024;144(21):2211-22. PMID: 39133921.
18. Aguiar E, Rodríguez-Veiga R, Martínez-Sena MT, et al. Hypomethylants in monotherapy or combined with venetoclax: real-life experience in 1964 patients reported to the PETHEMA-GPLA Registry. *EHA 2025, 06/14/2025; 4160545; PS1469.*
19. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1519-31. PMID: 35443108.
20. De Botton S, Montesinos P, Vives Polo S, et al. Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. *ASCO 2023.*
21. García-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA, et al. Oral decitabine-cedazuridine versus intravenous decitabine for myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia (ASCERTAIN): a registrational, randomised, cross-

- over, pharmacokinetics, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2024;11(1):e15-e26. PMID: 38135371.
22. Lloret-Madrid P, Boluda B, Martínez-López J, et al. Treatment patterns and outcomes in secondary acute myeloid leukemia arising after hypomethylating agents: PETHEMA registry study. *Cancer.* 2025;131(1):e35696. PMID: 39748608.
23. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfitnes to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia.* 2013;27(5):997-9. PMID: 23653072.
24. Klepin HD. Definition of Unfit for Standard Acute Myeloid Leukemia Therapy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(6):537-44. PMID: 27681539.
25. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(10):1837-46. PMID: 22091497.
26. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2013;121(21):4287-94. PMID: 23550038.
27. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106(8):2912-9. PMID: 15994282.
28. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;136(4):624-7. PMID: 17223919.
29. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2595-603. PMID: 25071125.
30. Sargas C, Ayala R, Larráyoiz MJ, et al.; On Behalf Of Pethema Group. Molecular Landscape and Validation of New Genomic Classification in 2668 Adult AML Patients: Real Life Data from the PETHEMA Registry. *Cancers (Basel).* 2023;15(2):438. PMID: 36672386.
31. Aspas Requena G, Yves Dumas P, Rodríguez Veiga R, et al. Real-World Outcomes Using Front-Line Midostaurine in Combination with Intensive Chemotherapy for Patients Aged ≥ 60 Years Old with FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):2864. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-190128>.
32. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica.* 2008;93(1):67-74. PMID: 18166787.

Anexos

Anexo 1

Listado de laboratorios centrales de citometría. El laboratorio de referencia para envíos de muestras de médula ósea y sangre periférica será el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), con excepción de los listados en este anexo.

Los contactos en los laboratorios centrales de citometría de flujo (CMF) en el protocolo PLATAFO-LMA	
Laboratorio de referencia	Hospitales/Provincias que refieren muestras de CMF
Virgen del Rocío	Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Virgen del Rocío	Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla
Virgen del Rocío	Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva
Virgen del Rocío	Hospital Universitario de la Merced, Sevilla
Virgen del Rocío	Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Sevilla
Salamanca	Valladolid
Salamanca	Ávila
Salamanca	Burgos
Salamanca	León
Salamanca	Palencia
Salamanca	Segovia
Salamanca	Soria
Salamanca	Zamora
Salamanca	Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
Hospital Universitario 12 de Octubre	Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Hospital Universitario 12 de Octubre	Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid
Hospital Universitario 12 de Octubre	Hospital Central de La Defensa Gómez Ulla, Madrid
Córdoba	Málaga
Córdoba	Jaén
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria
Dr. Negrín	Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria
Dr. Negrín	Hospital Universitario Doctor José Molina Orosa, Lanzarote
CIMA Pamplona	Resto de los hospitales PETHEMA

Anexo 2

Registro y envío de muestras PLATAFO-LMA (www.platafolma.org).

Si no dispone o no recuerda el código de centro, usuario y/o contraseña, escribir a carlos.pastorini@fundacionpethema.es.

Una vez entre en la plataforma web, deberá generar el registro del paciente (si es la primera muestra del diagnóstico). Para esto, es necesario introducir la fecha del primer diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) (fecha de primera médula generalmente), fecha de nacimiento y sexo del paciente, con lo que se creará su UPN. Para generar el volante de envío de muestra se accionará la pestaña “crear muestra” y se rellenarán campos básicos (fecha de extracción de muestra y característica de la muestra clicando en los campos correspondientes). A continuación, se genera automáticamente un PDF para imprimir que será el volante de envío de muestra. Es muy importante remitir el consentimiento informado del paciente al laboratorio central (especialmente a efectos de biobanco). En el volante de envío de muestra se especificará el número del *courier* y el código de proyecto para gestionar el envío de la muestra biológica.

Los laboratorios centrales de PETHEMA (PLATAFO-LMA) siguen unos criterios homogéneos de análisis y reporte de resultados, comprometiéndose a remitir los resultados de PCR y NGS en tiempos adecuados. Una vez el laboratorio central haya realizado los análisis, subirán el documento a la página web, pudiendo ser consultado en todo momento por el médico que haya remitido la muestra. También se enviará un correo electrónico con el enlace a los resultados diagnósticos, en tiempo real.



Anexo 3

Fármacos con potencial de prolongar el intervalo QT.

Fármacos con potencial de prolongar el intervalo QT	Nombre genérico del fármaco	
Antiarrítmicos de clase IA	Quinidina Procainamida	Disopiramida
Antiarrítmicos de clase IC	Flecainida Propafenona	Moricizina
Antiarrítmicos de clase III	Sotalol Bretilio	Ibutilida Dofetilida
Antipsicóticos	Tioridazina Mesoridazina Clorpromazina Proclorperazina Trifluoperazina Flufenazina	Perfenazina Pimozida Risperidona Ziprasidona Litio Haloperidol
Antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos	Amitriptilina Desipramina Doxepina Dosulepina	Hidrocloruro Imipramina Maprotilina
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina	Venlafaxina	
Antibióticos macrólidos	Azitromicina Eritromicina Claritromicina	Diritromicina Roxitromicina Tulatromicina
Fluoroquinolonas antibacterianas	Moxifloxacina	Gatifloxacina
Antifúngicos azólicos	Ketoconazol Fluconazol Itraconazol	Posaconazol Voriconazol
Antimaláricos	Amodiaquina Atovacuona Cloroquina Doxiciclina Halofantrina Mefloquina	Proguanil Primaquina Pirimetamina Quinina Sulfadoxina
Antiprotozoarios	Pentamidina	
Antieméticos	Droperidol Dolasetrón	Ganisetrón Ondansetrón
Antiestrógenos	Tamoxifeno	
Inmunosupresores	Tacrolimus	

Adaptado de: <https://www.crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>

Anexo 4

Interacciones con venetoclax o ivosidenib

Contraindicados
Inductores potentes CYP3A: avasimiba, carbamazepina, enzalutamina, mitotane, fenitoína, rifampina, hierba de san Juan, fenobarbital, primidona, rifabutina, rifapentina, ritonavir
Manejar con precaución (ajustes de dosis)
Inductores moderados CYP3A: bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina
Inhibidores moderados de CYP3A: boceprevir, claritromicina, cobicistat, conivaptán, danoprevir/ritonavir, elvitegravir/ritonavir, idelalisib, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, combinaciones de paritaprevir/ritonavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, tipranavir/ritonavir, troleandomicina, voriconazol, pomelo
Inhibidores potentes CYP3A: amprenavir, aprepitant, atazanavir, cimetidina, ciprofloxacino, clotrimazol, crizotinib, ciclosporina, darunavir/ritonavir, diltiazem, dronedarona, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, fosamprenavir, imatinib, isavuconazol, tofisopam, verapamilo
Precaución
Derivados de warfarina y cumarina*
P-gp sustratos: aliskirén, ambrisentan, colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina, everolimus, fexofenadina, lapatinib, loperamida, maraviroc, nilotinib, ranolazina, saxagliptina, sirolimus, sitagliptina, talinolol, tolvaptán, topotecán
BCRP sustratos: metotrexato, mitoxantrona, irinotecán, lapatinib, rosuvastatina, sulfasalazina, topotecán
OATP1B1/1B3 sustratos: asunaprevir, atrasentan, atorvastatina, cerivastatina, docetaxel, ezetimiba, fluvastatina, gliburida, nateglinida, paclitaxel, rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina, repaglinida, ácido de simvastatina, telmisartán, valsartán, olmesartán
P-gp inhibidores: amiodarona, azitromicina, captopril, carvedilol, felodipina, propafenona, quercetina, quinidina, ronalzina, ticagrelor
BCRP inhibidores: gefitinib, curcumina

BCRP: *breast cancer resistance protein*; CYP: *cytochromo P₄₅₀*; OATP: *organic aniontransporting polypeptide*; P-gp = glicoproteína P

* Monitorizar estrechamente el *international normalized ratio*

Nota: esta no es una lista exhaustiva. Para una lista actualizada, acceder al siguiente enlace: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>
Además de los medicamentos listados en esta tabla, los pacientes que reciben venetoclax o ivosidenib no deberían consumir pomelo, productos derivados del pomelo, naranja amarga (incluyendo mermelada que contenga naranjas amargas) o carambolas (frutas estrella)

