



Recomendaciones PETHEMA 2025 para el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes ancianos (70+) y/o no candidatos a quimioterapia intensiva (unfit)

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

Comité Científico y de Redacción

Lorenzo Algarra, H. General Universitario, Albacete, hemato78@hotmail.com

Carmen Botella, H. General Balmis, Alicante, carmenbotellaprieto@gmail.com

Susana Vives, ICO Badalona, vives@iconcologia.net

María José Mela Osorio, FUNDALEU, Buenos Aires, mjmela@fundaleu.org.ar

Claudia Sossa, FOSCAL, Bucaramanga, claudiasossa@gmail.com

Jorge Labrador, H. Universitario de Burgos, Burgos, jlaboradorg@saludcastillayleon.es

Juan Bergua, H. San Pedro de Alcántara, Cáceres, jmberguaburg@gmail.com

Raimundo García, H. General Universitario de Castellón, raigarbo@gmail.com

Mónica Romero, H. Grant Benavente, Concepción, monalejromero@yahoo.es

Josefina Serrano, H.Reina Sofía, Córdoba, josefina.serrano@iname.com

Carlos Rodríguez-Medina, H. Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, hematocritico@yahoo.es

Aitor Abuín Blanco, H. Lucus Augusti, Lugo, Aitor.Abuin.Blanco@sergas.es

Blanca Boluda, H. de Manises, boluda_bla@gva.es

María Ángeles Foncillas, H. U. Infanta Leonor, Madrid, mariaangeles.foncillas@salud.madrid.org

Juan Manuel Alonso -Domínguez, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, juan.adominguez@fjd.es

Alicia Roldán, H. Universitario Infanta Sofía, Madrid, aroldanp@salud.madrid.org

María Luz Amigo, H. Morales Messeguer, Murcia, mluzamigo@yahoo.es

Teresa Bernal, H. Central de Asturias, Oviedo, bernalcastillo@gmail.com

Eliana Aguiar, H. Sao Joao, Porto, eliana.aguiar@chsj.min-saude.pt

Eduardo Rodríguez-Arbolí, H.Virgen del Rocío, Sevilla, edurodarb@gmail.com

David Martínez-Cuadrón, H. Universitari i Politècnic La Fe, València, martinez_davcua@gva.es

Rebeca Rodríguez-Veiga, H. Universitari i Politècnic La Fe, València, rebeca_rodriguez@iislafe.es

Mayte Olave, H. Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, tolave@salud.aragon.es



Coordinador Clínico

Pau Montesinos, H. Universitari i Politècnic La Fe, València, montesinos_pau@gva.es

Coordinadores de Laboratorio

Eva Barragán, H. Universitari i Politècnic La Fe, València, barragan_eva@gva.es

Bruno Paiva, CIMA, Pamplona, bpaiva@unav.es

Coordinadora Biometría

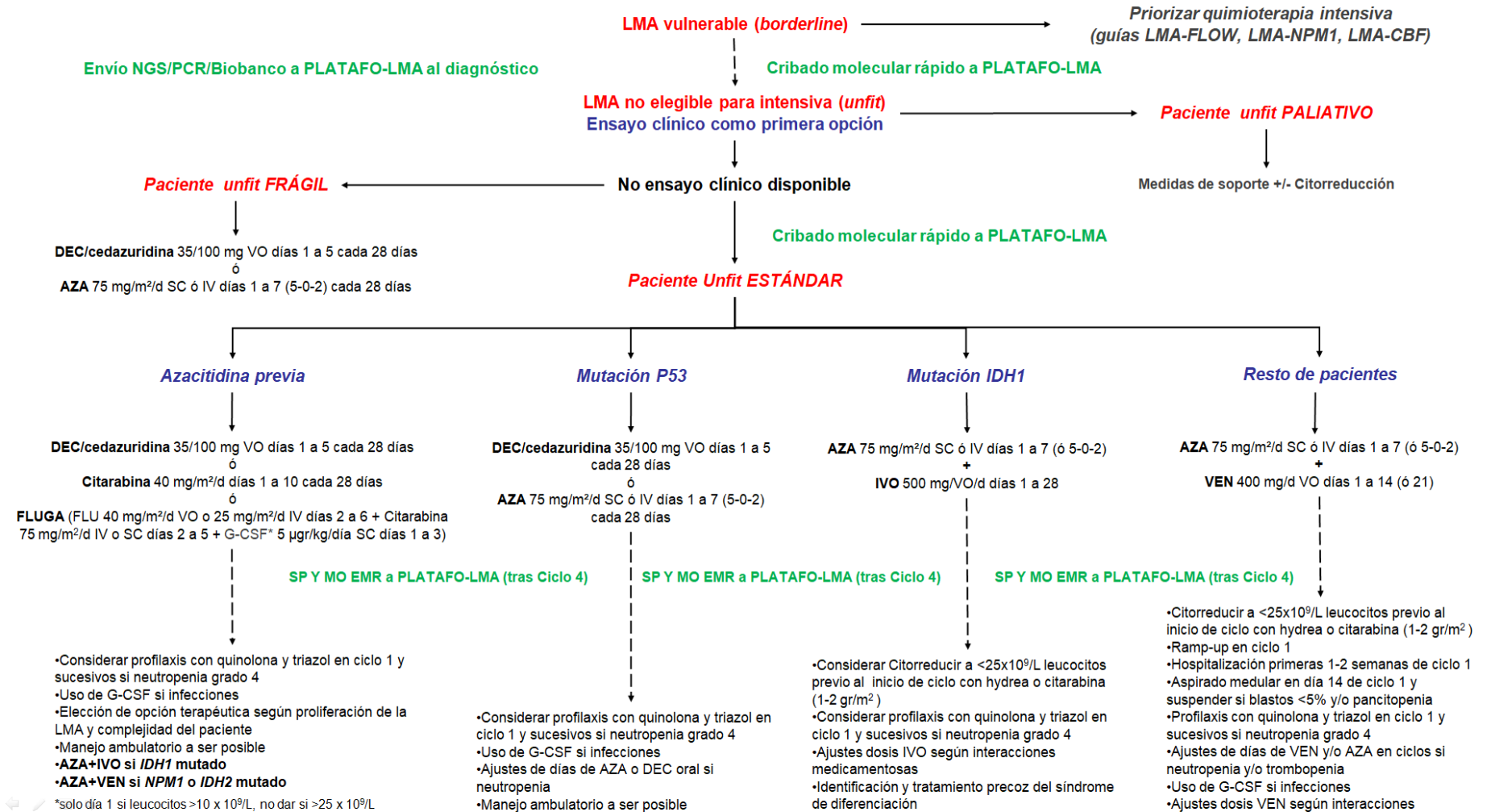
Pilar Lloret, H. Universitari i Politècnic La Fe, València, pilar_lloret@iislafe.es

Este documento es una guía para el tratamiento del anciano y del paciente “unfit” con LMA de nuevo diagnóstico.

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



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.

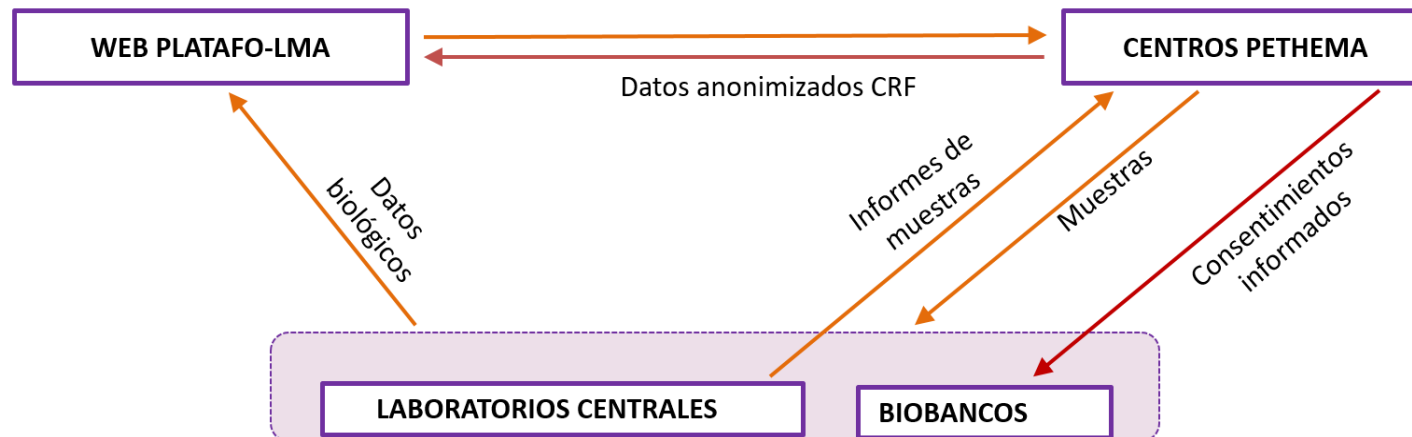
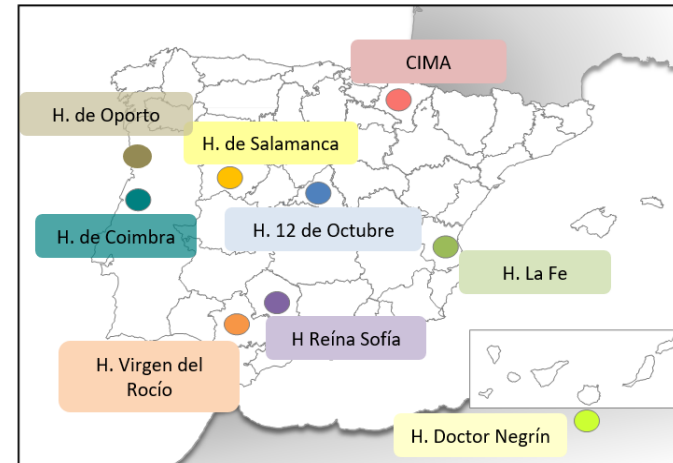
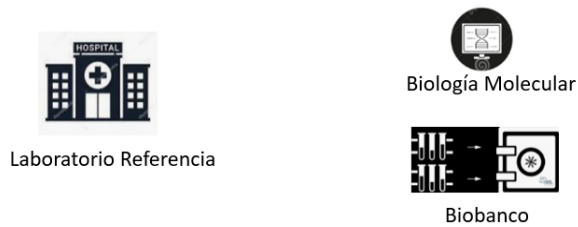




TABLA DE CONTENIDOS

<u>SECCIÓN</u>	<u>PÁGINA</u>
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. ANTECEDENTES DEL TRATAMIENTO DE LA LMA EN PACIENTES ANCIANOS Y/O <i>UNFIT</i>	6
1.2. PAPEL DE VENETOCLAX Y OTROS INHIBIDORES DE BCL2	8
1.3. PAPEL DE IVOSIDENIB Y OTROS INHIBIDORES DE <i>IDH1</i>	12
1.4. PAPEL DE DECITABINA/CEDAZURIDINA ORAL Y OTROS HMAs ORALES	12
1.5. ABORDAJE DE LOS PACIENTES ANCIANOS Y/O <i>UNFIT</i> CON LMA SECUNDARIA PREVIAMENTE TRATADA CON HMAs.....	13
1.6. ¿CÓMO SE DEFINE EL PACIENTE <i>UNFIT</i> ?.....	13
1.7. RACIONAL DEL PROTOCOLO PARA PACIENTES ANCIANOS Y PACIENTES <i>UNFIT</i> (PAPU 70+).....	17
2. OBJETIVOS DEL PROTOCOLO	19
3. POBLACIÓN DIANA.....	19
4. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA.....	20
4.1. ESTUDIOS DE LABORATORIO.....	20
4.2. CLASIFICACIÓN DE LA LMA	23
4.3. CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LOS PACIENTES EN EL ALGORITMO TERAPÉUTICO.....	23
4.4. ESTRATIFICACIÓN GENÉTICA Y PRONÓSTICA EN EL ALGORITMO TERAPÉUTICO	24
5. ALGORITMO DE TRATAMIENTO LMA-PAPU 70+	25
5.1. SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LMA	25
5.2. TRATAMIENTO DEL PACIENTE <i>UNFIT</i> PALIATIVO.....	25
5.3. TRATAMIENTO DEL PACIENTE <i>UNFIT</i> FRÁGIL	25
5.4. TRATAMIENTO DEL PACIENTE <i>UNFIT</i> ESTÁNDAR.....	26
5.5. DURACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	27
6. DESCRIPCIÓN DE LOS ESQUEMAS TERAPÉUTICOS	29
6.1. DECITABINA/CEDAZURIDINA.....	29
6.2. AZACITIDINA	31
6.3. LDAC.....	32
6.4. IVO+AZA	33
6.5. VEN+AZA.....	40
6.6. FLUGA	44
7. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA MENÍNGEA.....	46
8. MEDIDAS GENERALES DE SOPORTE ACONSEJADAS	47
8.1. HIDRATACIÓN	47
8.2. SÍNDROME DE LISIS TUMORAL.....	47
8.3. TRANSFUSIONES	48
8.4. ANTICOAGULANTES.....	48
8.5. FACTORES DE CRECIMIENTO	49
8.6. ANTIEMÉTICOS	49
8.7. INFECCIONES.....	49
9. CRITERIOS DE RESPUESTA Y RECAÍDA	50
9.1. REMISIÓN COMPLETA.....	51
9.2. REMISIÓN COMPLETA CON RECUPERACIÓN PLAQUETARIA INCOMPLETA (RCI).....	51
9.3. REMISIÓN PARCIAL	51
9.4. FRACASO TERAPÉUTICO.....	51
10. MONITORIZACIÓN CLÍNICA Y ANALÍTICA	52



10.1. BALANCE INICIAL DE LA LMA 52
 10.2. CONTROLES ANALÍTICOS 54
 10.3. ESTUDIOS DE MÉDULA ÓSEA Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA 54
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS 56
12. REFERENCIAS 56
13. ANEXO. REGISTRO Y ENVÍO DE MUESTRAS PLATAFO-LMA 60
14. ANEXO. CRITERIOS DE RESPUESTA 61
15. ANEXO. FÁRMACOS CON POTENCIAL DE PROLONGAR EL INTERVALO QT 62
16. ANEXO. INTERACCIONES CON VENETOCLAX O IVOSIDENIB 64
17. ANEXO. LISTADO DE LABORATORIOS CENTRALES DE CITOMETRÍA 65

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes del tratamiento de la LMA 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 (HMAs) 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 mejoró la supervivencia global (SG) en los pacientes mayores, comparada con la aproximación clásica de quimioterapia intensiva, de acuerdo con el estudio VILMA en pacientes con edad >60 años del grupo PETHEMA.²

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

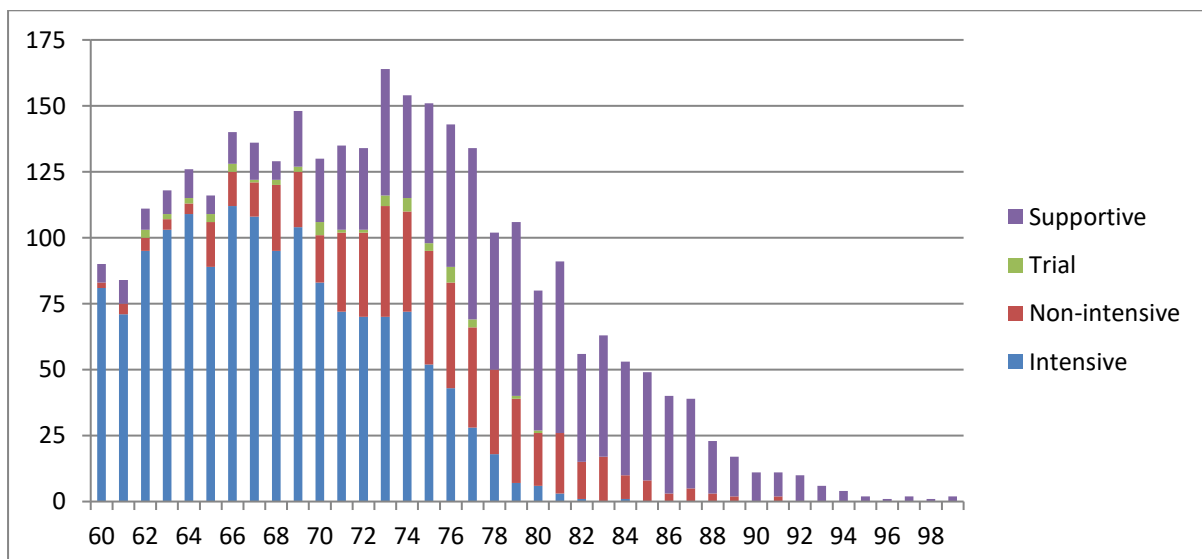




Figura 2. Supervivencia global en pacientes de edad >60 años por periodo registro PETHEMA

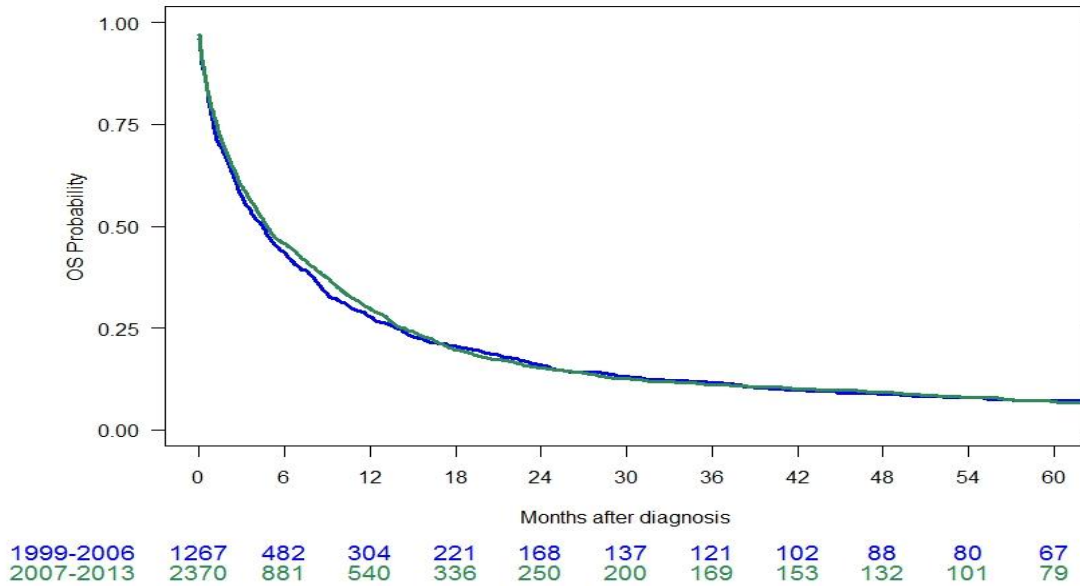
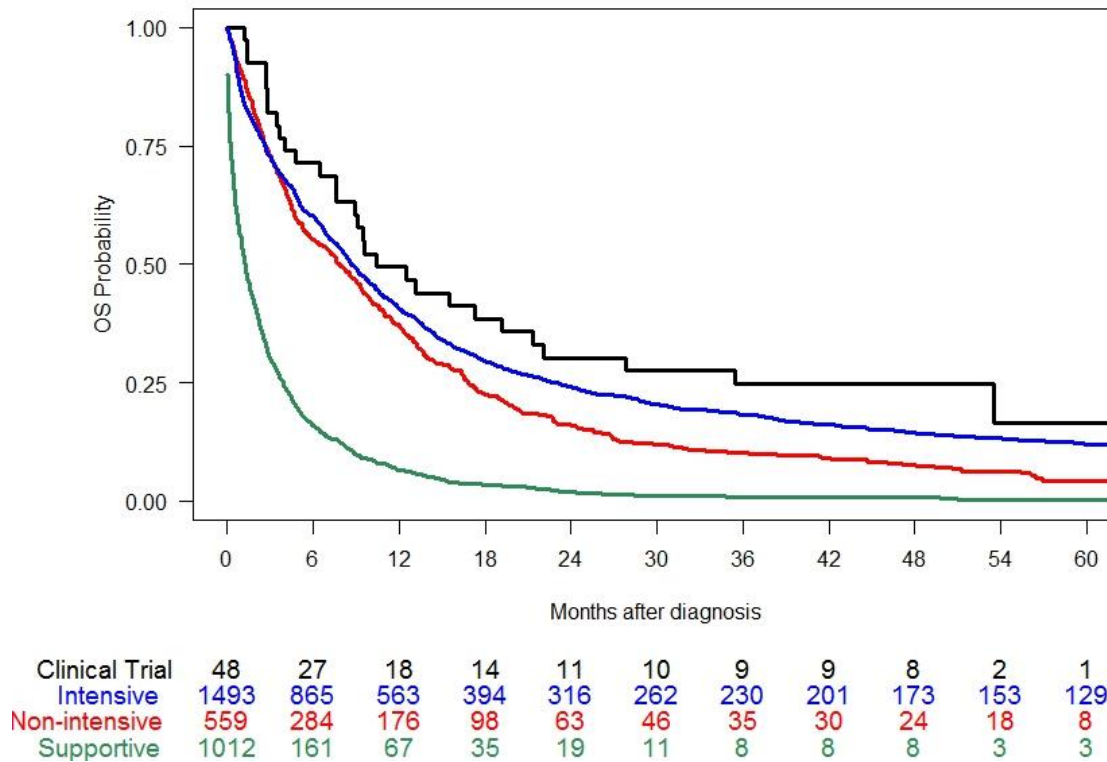


Figura 2bis. Supervivencia de los pacientes ancianos con LMA según el tratamiento recibido

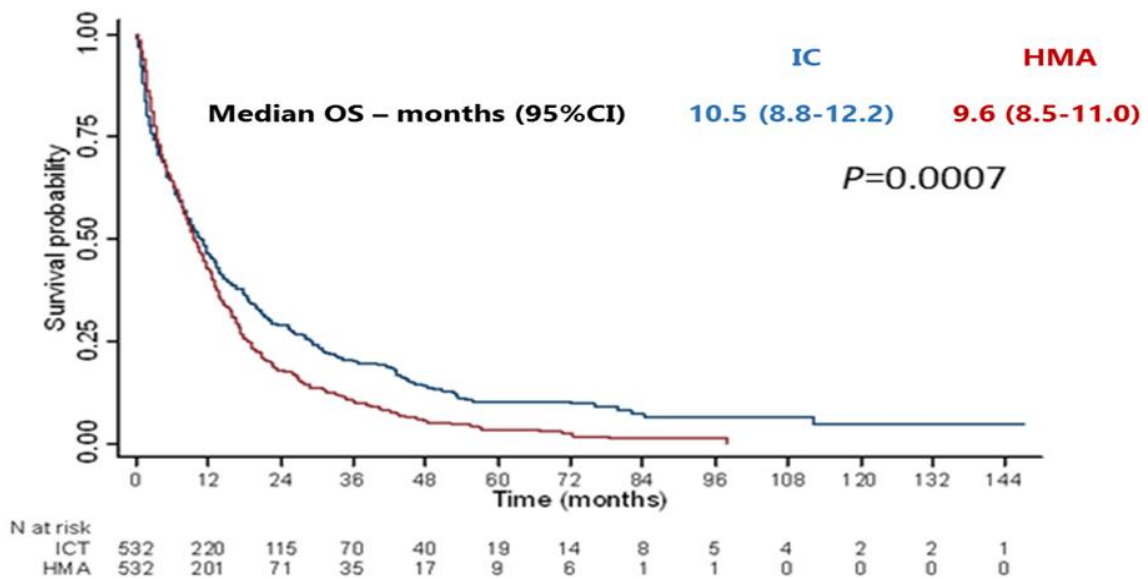


Por otra parte, el grupo PETHEMA llevó a cabo un ensayo fase 3 comparando un régimen semi-intensivo con FLUGA frente a monoterapia con Azacitidina (AZA) en mayores de 65 años, y este ensayo mostró una SG de 9.6 meses con AZA, significativamente mejor que FLUGA.³



En un metanálisis 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. Análisis pareado de SG en pacientes de edad >70 años (HMA vs quimioterapia intensiva)



Por otra parte, en el estudio fase 3 INDACTION realizado por el EORTC/GIMEMA en pacientes mayores de 60 años, se pudo observar que la administración de una pauta semi-intensiva de decitabina 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

1.2. Papel de venetoclax y otros inhibidores de BCL2

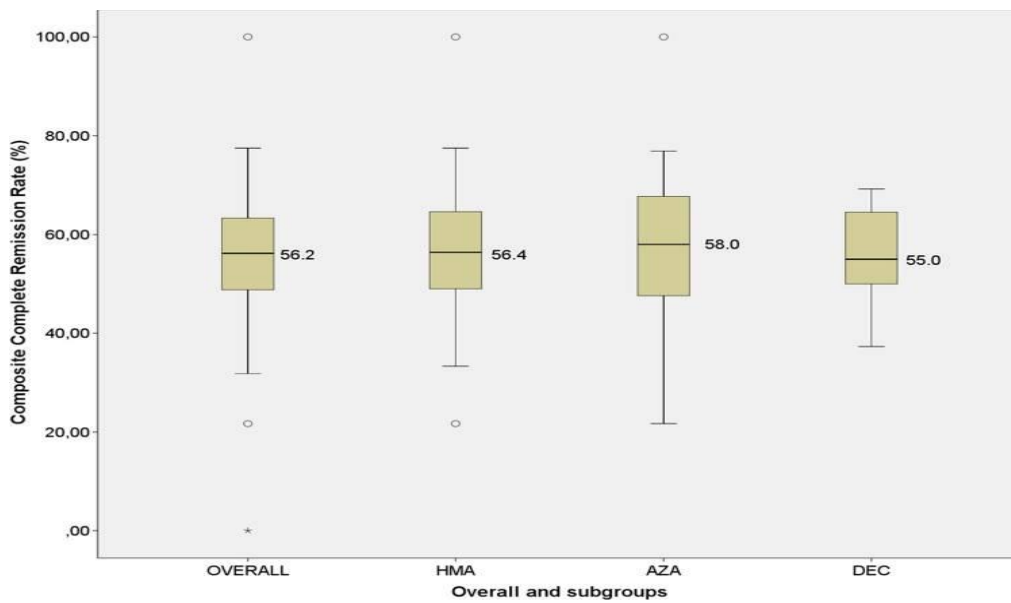
Sin duda, los ensayos fase 3 realizados con venetoclax (VEN), inhibidor de BCL2, comparándose en combinación con quimioterapia de baja intensidad (bajas dosis de citarabina, [LDAC] o AZA) frente a monoterapia (LDAC o AZA), cambiaron el panorama terapéutico en los pacientes ancianos y/o unfit con LMA 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, pero 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, comparado con AZA en monoterapia, aunque esto no se tradujo en un aumento de la mortalidad precoz.

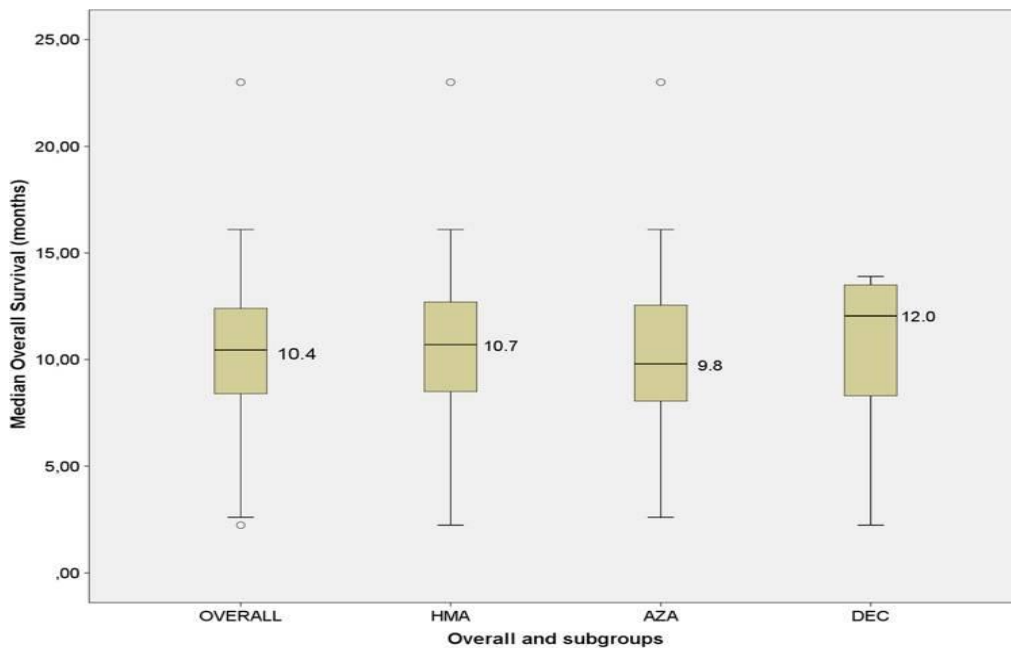
Aunque los resultados del VIALE-A son muy esperanzadores (14.7 meses de SG), los beneficios en vida real no han mimetizado el incremento de SG (10.3 meses en una revisión de más de 7000 casos), aunque sí que se ha reproducido la mejoría en las tasas de RC.⁹

Figura 4. Tasas de RC/RCi en estudios vida real con regímenes basados en VEN



The sample size (number of studies reporting CRc) for each group was: OVERALL (including low-dose cytarabine and hypomethylating agents [HMA]) 62; HMA 62; AZA (Azacitidine) 27; DEC (Decitabine) 8. Median CRc [Interquartile Range]: OVERALL 56.2 [48.8-63.3]%; HMA 56.4 [49.2-64.3]%; AZA: 58.0 [47.6-67.7]%; DEC 55.0 [50.0-62.2]%

Figura 5. SG en estudios vida real con regímenes basados en VEN



The sample size (number of studies reporting median OS) for each group was: OVERALL (including low-dose cytarabine and hypomethylating agents [HMA]) 55; HMA 55; AZA (Azacitidine) 24; DEC (Decitabine) 6. Median MOS [Interquartile Range]: OVERALL 10.4 [8.4-12.4] months; HMA 10.7 [8.5-12.7] months; AZA 9.8 [8.2-12.5] months; DEC 12.0 [8.9-13.5] months



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 plaquetar incompleta [RCi] o una 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 evaluación medular precoz (por ejemplo, en el día 14 del primer ciclo) seguido de suspensión de VEN si no se observan blastos, con el fin de reducir la aplasia post-quimioterapia. 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) (Short NJ, J Clin Oncol 2023; Yilmaz M, ASH 2023; Lachowicz CA, Blood Cancer Discov 2023; Issa GC, ASH 2023; Carril AA, Blood Adv 2024). 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 respuesta a RC/RCi tuvieron una mediana de duración de la dosis de entre 15 y 21 días (Pratz KW, et al. Am J Hematol. 2024 Apr;99(4):615-624); confirmando la reducción de dosis por toxicidad aún 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 con mutaciones en *NPM1* e *IDH2*, donde se observaron altas tasas de RC/RCi y una SG y duración de la respuesta duradera. Además, se han propuesto y validado clasificaciones pronósticas basadas en las alteraciones moleculares (ELN2024),¹² 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.¹³

De acuerdo a un análisis reciente del grupo PETHEMA,¹⁴ los beneficios de VEN combinado con HMAs 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 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 6. SG en registro PETHEMA: HMA vs VEN+HMA

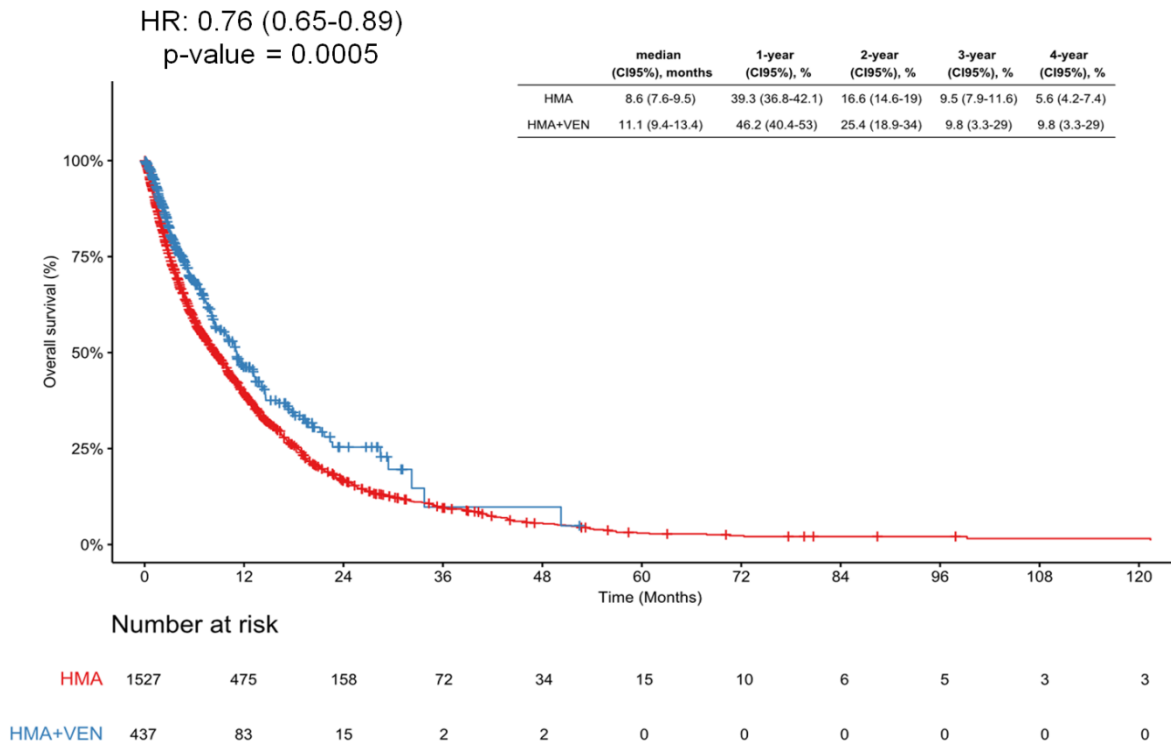
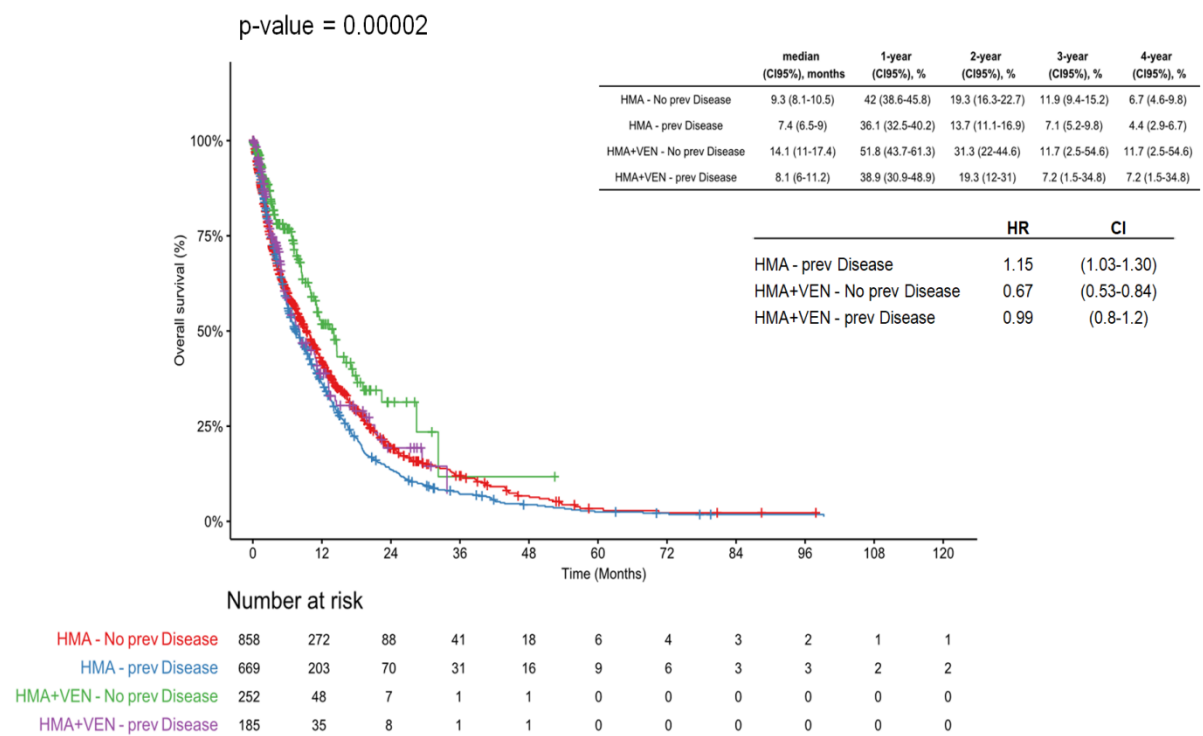


Figura 7. SG en registro PETHEMA: HMA vs VEN+HMA según antecedentes de neoplasia y/o SMD o SMPC





Actualmente se están desarrollando otros inhibidores de BCL2 orales, como sonrotoclax o lisaftoclax, 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*,¹⁵ 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.¹⁶

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 comparado 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 vida real no sesgados.

Cabe mencionar que otros inhibidores de *IDH1*, como olutasidenib, han demostrado resultados similares a IVO en situación de recaída/refractoriedad, 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 HMAs orales

En el ensayo fase 3 ASCERTAIN se demostró bioequivalencia entre decitabina/cedazuridina oral (DEC oral) y decitabina intravenosa, con tasas de RC y perfil de toxicidad similares, en pacientes con LMA no candidatos a quimioterapia intensiva.¹⁷ Aunque no existen datos sólidos en vida real ni estudios comparando DEC oral frente a decitabina intravenosa, los datos del ensayo ASCERTAIN sugieren que el uso de DEC oral en monoterapia podría facilitar el manejo de los pacientes *unfit* que por 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 LMA secundaria previamente tratada con HMAs

Los pacientes con LMA secundaria previamente tratados con HMAs, generalmente serán aquellos con una fase previa de SMD, SMD/SMPC, o SMPC que han recibido AZA para el tratamiento de estas enfermedades pre-leucémicas, 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,¹⁸ 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 cribaje 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*?

Este apartado solo pretende disertar sobre este tema tan controvertido, aunque al final del mismo se dan 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, siendo quizá 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**,¹⁹ 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 ó Edad \geq 18 a 74 años con al menos una de las siguientes comorbilidades relevantes:

- Estado funcional 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: DLCO \leq 65% o FEV1 \leq 65%;
- Comorbilidad renal relevante: Aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/min a $<$ 45 ml/min
- Insuficiencia hepática moderada con bilirrubina total $>$ 1,5 a \leq 3,0 \times 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 • Aspartato aminotransferasa (AST) \leq 3,0 \times LSN*; • 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). Por tanto, 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 a 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 tanto, 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 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 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 valoración geriátrica:

Actividades básicas de la vida diaria: escalas de valoración funcional en relación con la capacidad para desarrollar actividades básicas de la vida diaria (ADL, *activities of daily living*), como vestirse o asearse, o actividades instrumentales de la vida diaria (IADL, *instrumental activities of daily living*), como comprar, cuidar de la casa o tomar la medicación, que reflejan la independencia en el hogar y en la comunidad.²⁰ Se ha documentado que pacientes con LMA presentan dependencia en IADL a pesar de una buena puntuación ECOG.²¹ 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, factores de riesgo citogenético y Karnofsky (KPS).²⁰

Test de función física: la aplicación de diferentes pruebas para medir la función física, como 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 meses frente a 16,8 meses), con independencia de la edad y citogenética.²² 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.²⁰

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).²³ La mayoría de los estudios ha mostrado que una puntuación alta en estos índices (CCI > 1 y HCT-CI > 2) se asocia a una menor tasa de remisión completa, mayor mortalidad y menor supervivencia cuando se administra quimioterapia intensiva.²⁴ 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.²² 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 (IQCODE, *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*).

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.²⁰

Valoración geriátrica (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, comorbilidades, aspectos cognitivos, salud mental, fatiga, situación y soporte social, nutrición y presencia de síndromes geriátricos. Debe llevarse a cabo aplicando test validados que cubran todos estos aspectos, lo que implica un consumo de tiempo importante.²⁵ Este análisis es factible y útil en el campo de los pacientes mayores con LMA de nuevo diagnóstico. Alguna de las limitaciones hoy día es la escasez de estudios que incluyen 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 día no es una estrategia accesible en la gran mayoría de 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 severas no



atribuibles a la actividad leucémica; 3) pacientes con afectación psiquiátrica/neurológica discapacitante/severa; 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 semi-intensiva 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 EMA y la 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 multidisciplinar.** 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).

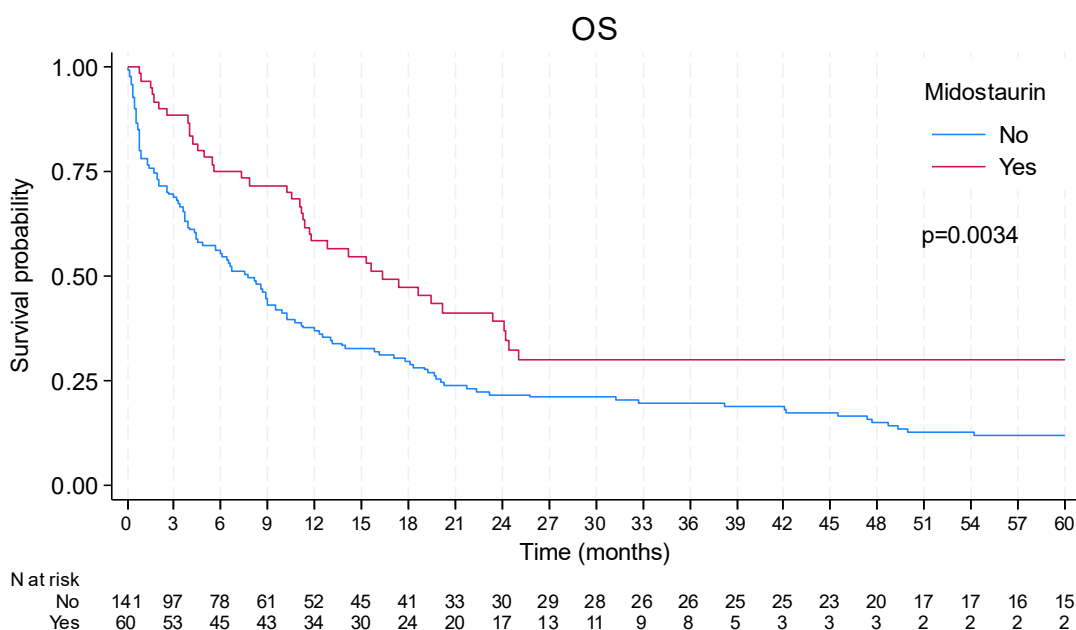


La medicina de precisión es un eje fundamental de estas guías terapéuticas PAPU 70+, y por lo tanto, se ofrece y estimula el uso de la PLATAFO-LMA diagnóstica PETHEMA con su red de laboratorios centrales especializados en LMA para ofrecer un diagnóstico molecular rápido y fiable. Como parte del protocolo 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).²⁷

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 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 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.²⁸

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





2. OBJETIVOS DEL PROTOCOLO

Pretendemos incentivar y facilitar el tratamiento homogéneo y las decisiones terapéuticas en pacientes ancianos *y/o unfit* con leucemia mieloide aguda (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 trasplante de progenitores hematopoyéticos 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 ver sección 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 ver sección 1.6), especialmente si tienen características genéticas y moleculares que anticipen unas posibilidades razonables de curación con abordajes tipo 3+7 (ver sección 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 a 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 preferencias del centro. De acuerdo a la clasificación WHO 2022 se requiere un 20% de blastos en el aspirado de médula ósea, excepto en casos con mutaciones o reordenamientos/traslocaciones definitorias de LMA (por ejemplo, *NPM1*, *CBF*, etc).
2. **Estudio citogenético de las células leucémicas por cariotipo convencional**, preferiblemente en médula ósea, aunque se considera válido en sangre periférica 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 24h y 48h de cultivo.
3. **El estudio citogenético puede incluir 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.pltafolma.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 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, puedan ser



útiles 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 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 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 (ver Anexo 17).**
- 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 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 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 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 menina1.



- **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) conllevan 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 a 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 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 aún 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 protocolo LMA PAPU 70+, siempre y cuando se mantenga o adquiriera la mutación a la recaída/resistencia (ver 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 co-mutaciones en *FLT3*), por lo tanto, cabe también considerar una terapia intensiva inicial potencialmente curativa aún 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 *CEBPα* b-zip y/o bialélicas:** se estima una frecuencia < 2-3% en pacientes ancianos y/o *unfit*. Los pacientes con mutaciones en *CEBPα* 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 aún 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 base a su presencia o ausencia.

4.2. Clasificación de la LMA

Los pacientes se clasificarán de acuerdo con la **clasificación WHO 2022** (prestar atención a que no se requiere 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 la sección 4.1.2, los hallazgos genéticos son también a 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), hidroxiurea, melfalan, o tioguanina para control de la leucocitosis, tratamiento de las posibles complicaciones dentro de un margen razonable, en ocasiones, estas medidas pueden prolongar la SG manteniendo la calidad de vida (ver sección 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 (ver sección 5.3).
- **Paciente *unfit* estándar:** por sus condiciones físicas, orgánicas, funcionales, y/o psicosociales, se considera candidato a recibir VEN+AZA o IVO+AZA (ver sección 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 HMAs:** 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 HMAs con mutación *IDH1*, será considerada en el grupo LMA *IDH1*, puesto que se pueden beneficiar de IVO+AZA. Una LMA secundaria a HMAs con mutación *IDH2* y/o *NPM1* será considerada en el grupo de otras LMA (ver justo abajo), puesto que se pueden beneficiar de VEN+AZA.
- **El resto de LMA:** si no cumple cualquiera de los criterios previos.



5. ALGORITMO DE TRATAMIENTO LMA-PAPU 70+

5.1. Sospecha diagnóstica de LMA

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

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 de la Sección 13.

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 evaluación apropiada y entrevista

Se debe estratificar funcionalmente al paciente según la sección 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 severa 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 (ver sección 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 recuentos de leucocitos y toxicidades (por ejemplo, hidroxurea entre 0,5 y 6 mg/día según 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 vía oral (VO) días 1-5 cada 28 días ó AZA 75 mg/m²/d subcutánea (SC) días 1 a 7 (5-0-2) cada 28 días (ver sección 6), además de medidas de soporte +/- citorreducción con agentes orales de baja intensidad (por ejemplo hidrea, si precisa).



5.4. Tratamiento del paciente *unfit* ESTÁNDAR

Se recomiendan diferentes opciones según la estratificación genética (ver sección 4.3).

5.4.1. Pacientes con LMA P53

- Se recomienda tratamiento con monoterapia DEC/cedazuridina 35/100 mg VO días 1-5 cada 28 días ó AZA 75 mg/m²/d SC días 1 a 7 (5-0-2) cada 28 días (ver sección 6.1 y 6.2).

5.4.2. Pacientes con LMA IDH1

- Se recomienda tratamiento con AZA 75 mg/m²/d SC días 1 a 7 (ó 5-0-2) + IVO 500 mg/VO/d días 1 a 28 (ver sección 6.4).

5.4.3. Pacientes con LMA secundaria tras tratamiento previo con HMAs por SMD o SMPC o SMD/SMPC

- Se recomienda tratamiento con DEC/cedazuridina 35/100 mg VO días 1-5 cada 28 días ó Citarabina 40 mg/m²/d SC días 1 a 10 cada 28 días ó FLUGA (FLU 40 mg/m²/d VO o 25 mg/m²/d IV días 2 a 6 + Citarabina 75 mg/m²/d IV o SC días 2 a 5 + G-CSF 5 µgr/kg/día SC días 1 a 3) (ver sección 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 VO ó Citarabina 40 mg/m²/d SC (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 domicilio en jeringas precargadas. DEC oral se puede recomendar en pacientes que no hayan recibido DEC intravenosa, y LDAC en pacientes que hayan recibido previamente DEC intravenosa o AZA.
- FLUGA se recomienda solo en pacientes con mejor perfil funcional y/o con LMA muy proliferativa (ver sección 6.6).
- Una LMA secundaria a HMAs con mutación *IDH1*, será considerada en el grupo LMA *IDH1*, puesto que se pueden beneficiar de IVO+AZA (sección 6.4). Una LMA secundaria a HMAs con mutación *IDH2* y/o *NPM1* será considerada en el grupo de otras LMA (ver justo abajo), puesto que se pueden beneficiar de VEN+AZA (sección 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 LMAs con fenotipo indolente.

5.4.4. Resto de pacientes con LMA

- Se recomienda tratamiento con AZA 75 mg/m²/d SC días 1 a 7 (ó 5-0-2) + VEN 400 mg/d VO días 1 a 14 (ó 21) (ver sección 6).



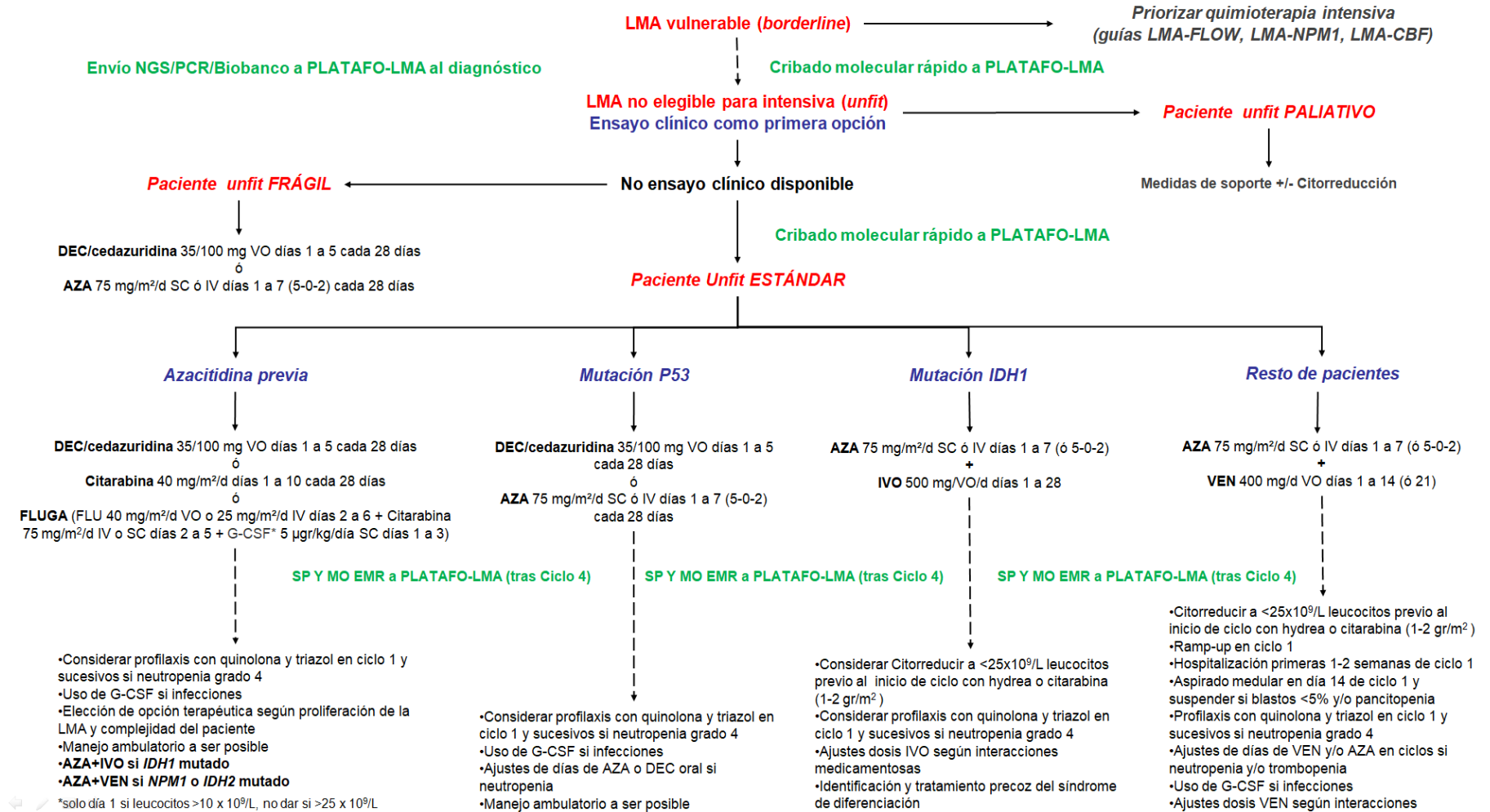
5.5. Duración de los tratamientos

Puesto que estos tratamientos no se suponen a priori curativos, se recomienda **continuar 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 (ver 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. Si 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

- Decitabina-cedazuridina oral (un comprimido una vez al día con 35 mg de decitabina 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 gramos/día, en 1 a 3 tomas diarias; no administrar concomitantemente con Decitabina-cedazuridina oral) o incluso citarabina intravenosa (IV) (en pacientes con mejor reserva y/o leucocitosis no controlada con hidroxurea, máximo de 1 gramo/m² en infusión de 2 horas, 1 ó 2 días) para controlar la hiperleucocitosis (si >15-25x10⁹/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, aún 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 Decitabina-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 (Sección 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 grado 4 (<0,5x10⁹/L) de más de 7 días de duración.
- Se recomienda administrar antiemético profiláctico 30 minutos antes de la toma de decitabina oral, aunque no siempre es necesario.
- En general bajo riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT), pero asegurar correcta hidratación ± alopurinol según los factores de riesgo.

6.1.3. Precauciones especiales

- Ajustes de días de DEC oral si neutropenia (ver siguiente sección)
- Manejo ambulatorio siempre que sea posible.



6.1.4. Ajustes de dosis e interacciones

No se recomiendan modificaciones de dosis por neutropenia o trombopenia severas 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 decitabina/cedazuridina oral. Si está indicado, se realizará una evaluación de la médula ósea 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 recuento absoluto de neutrófilos (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 hay 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 dos semanas, se reducirá la dosis de decitabina oral como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla de 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

- 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.

6.1.5. Evaluación de la respuesta

Se recomienda realizar el aspirado de médula ósea opcional al final del Ciclo 1 ó 2. Se debe realizar un aspirado de médula ósea 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 médula ósea y los valores hematológicos recientes.

6.2. AZACITIDINA

6.2.1. Esquema de tratamiento

AZA 75 mg/m²/día SC, 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 hidroxurea (ajustando entre 0,5 y 6 gramos/día, en 1 a 3 tomas diarias; no administrar concomitantemente con AZA) o incluso citarabina IV (en pacientes con mejor reserva y/o leucocitosis no controlada con hidroxurea, máximo de 1 gramo/m² en infusión de 2 horas, 1 ó 2 días) para controlar la hiperleucocitosis (si >15-25x10⁹/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, aún 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 (Sección 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 SC.
- En caso de trombocitopenia severa y/o refractariedad plaquetar con clínica hemorrágica local, se puede recomendar la administración de AZA IV hasta la recuperación plaquetar.
- Antiemético opcional: ondansetrón 4-8 mg, 30 minutos antes de AZA. Considerar metoclopramida en casos con estreñimiento o susceptibles al mismo.
- 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 ciclo 1 y sucesivos si hay o se prevé una neutropenia 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 bajo riesgo de SLT, pero asegurar correcta hidratación ± alopurinol según los factores de riesgo.



6.2.3. Precauciones especiales

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

6.2.4. Ajustes de dosis e interacciones

Los ajustes de dosis se realizan según 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 ≤Grado 1 o al estado basal del paciente.

6.2.5. Evaluación de la respuesta

Se recomienda realizar el aspirado de médula ósea opcional al final del Ciclo 1 ó 2. Se debe realizar un aspirado de médula ósea 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 médula ósea y los valores hematológicos recientes.

6.3. LDAC

6.3.1. Esquema de tratamiento

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

Se recomienda la administración de hidroxurea (ajustando dosis entre 0,5 a 6 gramos/día, en 1 a 3 tomas diarias) o incluso citarabina intravenosa (en pacientes con mejor reserva y/o leucocitosis no controlada con hidroxurea, máximo de 1 gramo/m² en infusión de 2 horas, 1 ó 2 días) para controlar la hiperleucocitosis (si >15-25x10⁹/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, aún 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 (Sección 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 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.
- Bajo riesgo de SLT, pero asegurar correcta hidratación ± alopurinol según los factores de riesgo.

6.3.3. Precauciones especiales

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

6.3.4. Ajustes de dosis e interacciones

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

6.3.5. Evaluación de la respuesta

Se recomienda realizar el aspirado de médula ósea opcional al final del Ciclo 1 ó 2. A continuación se recomienda realizar un aspirado de médula ósea 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 médula ósea y los valores hematológicos recientes.

6.4. IVO+AZA

6.4.1. Esquema de tratamiento

IVO 500 mg por vía oral los días 1 a 28, más AZA 75 mg/m²/día SC, 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 gramos/día, en 1 a 3 tomas diarias; no administrar concomitantemente con AZA) o incluso citarabina intravenosa (en pacientes



con mejor reserva y/o leucocitosis no controlada con hidroxiurea, máximo de 1 gramo/m² en infusión de 2 horas, 1 ó 2 días) para controlar la hiperleucocitosis (si >15-25x10⁹/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, aún 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 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 hidroxiurea. Solo si ocurre o se sospecha un síndrome de diferenciación, se recomendará tratar con esteroides e incluso suspender temporalmente el IVO (ver sección 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 (Sección 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 SC.
- En caso de trombocitopenia severa y/o refractariedad plaquetar con clínica hemorrágica local, se puede recomendar la administración de AZA IV hasta la recuperación plaquetar.
- 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 al mismo.
- 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 ciclo 1 y sucesivos si hay o se prevé una neutropenia 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 a tener en cuenta para administrar profilaxis incluso en ausencia de neutropenia profunda. En general bajo riesgo de SLT, pero asegurar correcta hidratación ± alopurinol según los factores de riesgo.

6.4.3. Precauciones especiales

- Ajustes dosis IVO según interacciones medicamentosas.
- Ajustes de AZA según 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 ivosidenib 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 a continuación en la tabla. 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 hidroxiurea, puede administrarse 1 gr/m² de citarabina intravenosa. Los síntomas del síndrome de diferenciación pueden reaparecer tras la interrupción prematura del tratamiento con corticosteroides o hidroxiurea. El tratamiento con ivosidenib 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 de los corticosteroides sistémicos. El tratamiento con ivosidenib 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.

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 IV 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



	<p>resolución de los síntomas y durante un mínimo de 3 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos $>25 \times 10^9/L$ o un aumento absoluto del recuento total de glóbulos blancos $>15 \times 10^9/L$ desde el valor inicial)</p>	<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.

6.4.5. Manejo de la prolongación del intervalo QTc

En primer lugar, esta es la clasificación CTCAE 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 (p. ej., hipopotasemia severa no controlada, antecedentes personales o familiares establecidos de síndrome de intervalo QT largo). Los pacientes con un intervalo QTcF prolongado en el contexto marcapasos o de un bloqueo de rama del haz de His pueden iniciar IVO, aunque en estos casos se recomienda consulta con cardiología.

Una vez iniciado IVO, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT, especialmente cuando 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 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 de la Sección 15).
- 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 medias similares de interrupción y monitorización, pero se reiniciará con una dosis de 250 mg/día. Si se produce un grado 4, se interrumpirá definitivamente (ver tabla a continuación).

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



	<p>efectos conocidos de prolongación del intervalo QTcF.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

6.4.6. Ajustes de dosis por otras toxicidades

Se permitirán modificaciones de la dosis de IVO de 500 mg 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 Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE), versión 5.0 (30).

Toxicidad	Acción recomendada
Other Grade 3 or higher adverse reactions	<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 recurre (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 recurre (una tercera vez), o la toxicidad de Grado 4 recurre, interrumpir IVO.



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 CYP3A4.

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 de la Sección 16.

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 de la Sección 16. 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 médula ósea al final del Ciclo 1 y/o 2. A continuación se recomienda realizar un aspirado de médula ósea 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 médula ósea y los valores hematológicos recientes.



6.5. VEN+AZA

6.5.1. Administración del ciclo 1

AZA 75 mg/m²/día SC, días 1 a 7 o en un esquema de 5-0-2 [descanso fin de semana] combinado con VEN 400 mg/día, días 1 a 14 ó 21 (con ajuste de dosis según sección 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 sección 6.5.6). Se recomienda hospitalización durante el período de ramp-up de VEN en el Ciclo 1 (es decir, del Día 1 al Día 4), y mantener hospitalización hasta el día 7-14 del primer ciclo (primeras dos semanas, con el fin de vigilar complicaciones precoces (SLT, infecciones y hemorragias fundamentalmente). En caso de no ingresar al paciente, se requiere control en hospital de día o domiciliaria cada 48-72 horas las dos primeras semanas. En la sección 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 esta tabla se muestra el esquema habitual del ciclo 1.

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Azacitidina	75 mg/m ²	s.c.	1-7
Venetoclax	100 mg**	oral	1
Venetoclax	200 mg**	oral	2
Venetoclax	400 mg**	oral	3-21*¥

*Se recomienda realizar un aspirado de médula ósea aproximadamente en el día 14 (opcional), si el resultado es compatible con MLFS (“morfologic leukemia free state”), RC o 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).

** Se requiere ajuste de dosis de 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; ver tabla sección 6.5.6).

¥ El esquema de administración de VEN según 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.



6.5.2. Esquema de tratamiento VEN+AZA en ciclos sucesivos

Pautas de AZA de 7 días seguidos o con descanso 5-0-2. No iniciar el siguiente ciclo hasta recuperación de neutropenia ($>1 \times 10^9/L$) y trombopenia ($>50 \times 10^9/L$) 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 LMA mientras exista buena tolerancia. Se recomienda estrecho seguimiento de pacientes con mutaciones de FLT3 para iniciar segunda línea de forma precoz según protocolo LMA-RR-On.

En esta tabla se muestra el esquema habitual en ciclos 2 y sucesivos.

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Azacitidina	75 mg/m ²	s.c.	1-7
Venetoclax	400 mg**	oral	1-14*¥

* En pacientes con neutropenia previa prolongada (neutropenia en el día +28 de cualquier ciclo previo) o mala tolerancia se aconseja administrar sólo 7 días de VEN (días 1-7).

** 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 VEN si de coadmistra con voriconazol o posaconazol; ver sección 6.5.6).

¥ El esquema de administración de venetoclax según 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 SC.
- En caso de trombocitopenia severa y/o refractariedad plaquetar con clínica hemorrágica local, se puede recomendar la administración de AZA IV hasta la recuperación plaquetar.
- Antiemético opcional: ondansetrón 4-8 mg, 30 minutos antes de azacitidina. Considerar metoclopramida en casos con estreñimiento o susceptibles al mismo.
- 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 duración de la neutropenia (se recomienda si se prevé u ocurre neutropenia grado 4 y >7 días).



- Soporte transfusional adecuado (plaquetas >10.000 y Hb $>8\text{gr/dl}$, adaptar todo según clínica hemorrágica y anémica).
- Aumento de riesgo de SLT, administrar profilaxis SLT, asegurar correcta hidratación + alopurinol o rasburicasa (no los dos) según los factores de riesgo (ver sección 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 severa prolongada, aunque su indicación fundamental debe ser el soporte en caso de infección severa.

6.5.4. Precauciones especiales

- Citorreducir a $<25 \times 10^9/\text{L}$ leucocitos previo al inicio de ciclo con hydrea (máximo 6 gr/día, repartidos en dosis cada 6-12 horas) o citarabina (1-2 gr/m²).
- Ramp-up en ciclo 1 (ajustes de dosis si es necesario, ver sección 6.5.6).
- Hospitalización primeras 1-2 semanas de ciclo 1
- Profilaxis con quinolona y triazol en ciclo 1 y sucesivos si neutropenia grado 4.
- Aspirado medular aproximadamente en el día 14 de ciclo 1 y suspender si blastos $<5\%$ y/o pancitopenia (ver sección 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 (“morfológic leukemia free state”), 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 días de VEN y/o AZA en ciclos si neutropenia y/o trombopenia (ver sección 6.5.5).
- Ajustes dosis VEN según interacciones (ver sección 6.5.6).
- Uso de G-CSF restringido, sobre todo si infecciones o neutropenias muy prolongadas ($>35\text{-}42$ días++, en ausencia de enfermedad visible).

6.5.5. Ajustes de dosis y manejo de la mielotoxicidad

En pacientes con neutropenia grado 4 ($<0.5 \times 10^9/\text{L}$) y/o una evaluación de médula ósea 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 siguiente esquema: AZA en la dosis inicial + VEN durante 14 días (7 días en caso que en el primer ciclo se administraran 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 siguiente 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 siguiente 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 (ver listado de medicamentos en el Anexo de Sección 16).

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 VEN (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.2761>).

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.

6.5.7. Evaluación de la respuesta

Se puede realizar el aspirado de médula ósea 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 médula al final del Ciclo 1 y/ó 2 (en ambos casos idealmente cuando se produce la recuperación hemoperiférica con cifras de neutrófilos $>1 \times 10^9/L$ y plaquetas $>50-100 \times 10^9/L$; o y antes del días 35-42 si no se produce la recuperación). A continuación se recomienda realizar un aspirado de médula ósea 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 médula ósea y los valores hematológicos recientes. No se recomienda en este protocolo discontinuación ni incremento de dosis del esquema terapéutico en base a 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 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, tromboesquémica, o de cualquier otro tipo, que aconseje manejo en régimen de hospitalización.
- Capacidad del paciente/familiar/acompañante de reconocer signos o síntomas que requieran evaluación médica urgente.

6.6.1.1. 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.

6.6.2. Ciclo 1 de FLUGA

→ Si el paciente se administra la quimioterapia en régimen ambulatorio (ver criterios, apartado

4.1.1.):

Priming con G-CSF (lenograstim o filgrastim), 5 microgr/kg/día, SC días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis $> 10 \times 10^9/L$, no dar si hiperleucocitosis $> 25 \times 10^9/L$.

Fludarabina, se administrará desde el día 2 hasta el día 6, por vía oral, 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 subcutánea, a la dosis de 75 mg/m²/día.

→ Si el paciente se administra la quimioterapia en régimen de hospitalización (ver criterios para hospitalización, apartado 4.1.1) se podrá administrar la citarabina y la fludarabina por vía intravenosa de la siguiente forma:



Priming con G-CSF (lenograstim o filgrastim), 5 microgr/kg/día, SC días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis > 10 x 10⁹/L, no dar si hiperleucocitosis > 25 x 10⁹/L.

Fludarabina, desde el día 2 hasta el día 6, por vía intravenosa, en 30 minutos, a la dosis de 25 mg/m²/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 intravenosa, en perfusión de 6 horas, a la dosis de 75 mg/m²/día.

6.6.3. Modificaciones de Dosis de Ara-C durante el Tratamiento de Inducción

No se sugieren modificaciones específicas de dosis puesto que en estas guías de tratamiento se contemplan dosis bajas de Ara-C.

6.6.4. 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:

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

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 por vía oral. En caso de diálisis administrar la fludarabina tras la realización de la misma.

Las dosis de fludarabina oral se administrarán de la siguiente forma:

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

Las dosis de fludarabina intravenosa se administrarán de la siguiente forma:

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



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.

6.6.5. Ciclo 2 y 3 de FLUGA

Priming con G-CSF (lenograstim o filgrastim), 5 microgr/kg/día, SC días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis $> 10 \times 10^9/L$, no dar si hiperleucocitosis $> 25 \times 10^9/L$.

Fludarabina, se administrará desde el día 2 hasta el día 6, por vía oral, 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 subcutánea, a la dosis de 75 mg/m²/día.

6.6.6. 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 el mismo. Se puede también considerar en pacientes con RP si no existe mejor alternativa terapéutica.

Se requiere que el paciente no haya presentado efectos secundarios que contraindiquen la administración de Ara-C 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 $> 0.5-1 \times 10^9/L$ y siempre que se hayan recuperado de los efectos tóxicos del ciclo anterior.

6.6.6.1. Mantenimientos 1 a 6.

Citarabina, se administrará los días 1 y 2 por vía subcutánea, a la dosis de 75 mg/m²/día.

Fludarabina, se administrará los días 1 y 2, por vía oral, a la dosis de 40 mg/m²/día (ajustar si es necesario, ver apartado 4.1.4)

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 + Ara-C 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 intravenosa o por vía oral. Sin embargo, teniendo en cuenta el alto riesgo de retención hídrica en estos pacientes (uso de hemoderivados abundantes, frecuente comorbilidad cardiaca, 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 cardiaca previa. Si el paciente no puede recibir hidratación suficiente (< 1 L/m²/día) por tener con insuficiencia renal crónica y/o escasa diuresis basal y/o insuficiencia cardiaca previa, y además presenta un riesgo intermedio o alto de síndrome de lisis tumoral (> 1 punto, ver siguiente párrafo), se aconseja el ingreso en el hospital, la administración IV de la hidratación, monitorización de diuresis, y prevención del SLT con rasburicasa (ver 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 venetoclax se asocia a un mayor riesgo de SLT, por lo que hay que tener especial precaución y monitorizar frecuentemente, especialmente durante la primera semana.

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

- 1 punto: leucocitos entre 25-75x10⁹/L
- 1 punto: LDH entre 1-4 x límite superior de normalidad (LSN)
- 2 puntos: leucocitos > 75x10⁹/L



- 2 puntos: LDH > 4 x LSN
- 2 puntos: ácido úrico 7,5 mg/dl (o superior a LSN)

Recomendaciones de profilaxis y tratamiento según Score basal de SLT:

0-1 pts	Hidratación > 2L/m ² /día VO o IV + alopurinol 300mg/12-24h VO +/- HCO ₃ 1/6 M/12 h
2-3 pts	Hidratación > 2L/m ² /día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg (dosis única 4h antes de la quimioterapia)
4-6 pts	Hidratación > 2L/m ² /día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg 2-4 días (1ª dosis 4h pre-quimioterapia)
Tratamiento con rasburicasa en pacientes con SLT clínica hasta la resolución de los síntomas Valorar profilaxis con rasburicasa si la hiperhidratación no es posible, aún sin factores de riesgo de SLT	

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 10x10⁹/L y concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina superiores a 8-9 g/dL. En los pacientes con sospecha de coagulopatía se recomienda transfundir plaquetas para mantener una cifra superior a 50 x 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 tromboticos 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 plaquetares < 50 x 10⁹/L. En caso de accidente cerebrovascular trombotico/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 plaquetas, pautando heparina de bajo peso molecular en función del riesgo trombótico. Una vez se haya recuperado la trombopenia y se decida reanudar 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 severa en el contexto de neutropenia post-quimioterapia.

En caso de indicarlo “profilácticamente” para acelerar la recuperación de la cifra de granulocitos, administrar G-CSF 5 microgr/kg/día SC solo desde el día 10 post-quimioterapia.

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 tratamiento de las infecciones en pacientes neutropénicos. Se recomienda 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 ($<0.5 \times 10^9/L$) post-quimioterapia (preferentemente que cubran hongos filamentosos).
- Profilaxis antibacteriana con antibióticos del grupo de las **quinolonas** (ej. 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 médula ósea. 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 médula ósea y el recuento diferencial de leucocitos en sangre periférica 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 médula ósea al menos una semana después.

La siguiente tabla resume los criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción.

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	PMN > 1 x 10 ⁹ /L Plaquetas >100 x 10 ⁹ /L Ausencia de blastos leucémicos	--
RC sin recuperación (RCi)	Valorable, < 5% blastos	PMN < 1 x 10 ⁹ /L y/o Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L Ausencia de blastos leucémicos	--
Morphological Leukemia-Free State (MLFS)	No valorable (aplasia o muy hipocelular), <5% blastos	PMN < 1 x 10 ⁹ /L y/o Plaquetas < 100 x 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 >1000 x 10⁹/L y Plaquetas >100 x 10⁹/L), pero se acepta clasificar la respuesta como RP sin objetivarse recuperación de recuentos en SP.



9.1. Remisión completa

Requiere todos los siguientes:

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

9.2. Remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta (RCi)

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 $< 100 \times 10^9/L$).

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
- Un cifra de blastos entre 5% y 25% en la biopsia o aspirado de médula ósea, o una biopsia o aspirado de médula ósea 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 AMO no debe mostrar hipoplasia.

9.4. Fracaso terapéutico

9.4.1. Resistencia absoluta

- Médula ósea realizada tras el inicio de la recuperación de la aplasia con más de 25% de blastos, o con una disminución inferior al 50% respecto al porcentaje basal en médula ósea.
- 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 cómo mínimo uno de los siguientes:

- Reparación de blastos leucémicos en sangre periférica, confirmado por un recuento de $\geq 5\%$ de blastos en médula ósea, no atribuible a ninguna otra causa (p. ej., regeneración de médula ósea tras tratamiento de consolidación). La fecha de la recurrencia se define como la fecha del primer análisis de médula ósea después de RC o RCi consistente con recurrencia de la enfermedad.
- Reparación 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 LMA

Anamnesis:

- 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 Pre-leucémica
- 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:**

- Descartar, entre otras cosas, la presencia de enfermedad extramedular, signos de coagulopatía o infecciones

Pruebas rutinarias:

- Hemograma con fórmula
- Bioquímica básica con determinación de iones, calcio, fósforo, ácido úrico, urea, creatinina, 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 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 en Sección 13)
- Muestra de médula ósea o en su defecto de sangre periférica para estudio inmunofenotípico local

Exploraciones recomendables:

- 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 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 OCFA)
- Ecografía abdominal
- TAC 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 criterio o protocolo de cada centro. Durante los ciclos de tratamiento, este control debe incluir 1 ó 2 determinaciones analíticas cada 1 ó 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, función hepática y 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 ó 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, función hepática y 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 médula ósea se realizarán al final del tratamiento, entendiendo la fecha de finalización del mismo como la de recuperación de la neutropenia tras el último ciclo. Durante el seguimiento del paciente se realizarán aspirados de médula ósea de control. Los controles medulares se realizaran en los siguientes momentos:

- Opcional en el día 14 del primer ciclo
- Al finalizar el ciclo 1 (opcional si monoterapia)



- Al finalizar el ciclo 2 (opcional si monoterapia)
- Al finalizar el ciclo 4. En este punto se remitián muestras centralizadas para EMR (ver sección 4.1)
- Al finalizar el ciclo 6

En esta tabla se resumen las pruebas de monitorización recomendadas durante el tratamiento:

	Diagnóstico	C1	C2	Ciclos sucesivos
Anamnesis/Eploración física	X	1-3/Sem ⁺	1-2/Sem ⁺	SIC
Altura/Peso	X	1-2/Sem ⁺	1-2/Sem ⁺	SIC
Performance status (ECOG)	X			SIC
Recuentos sanguíneos	X	1-3/Sem ⁺	1-2/Sem ⁺	SIC
Tiempo de protrombina, TTPA, Tiempo de. trombina, Fibrinógeno, PDF o D dímeros	X	1-3/Sem ⁺	1-2/Sem ⁺	SIC
Bioquímica sérica: Glucosa, Creatinina, Ácido úrico, Bilirrubina, Fosfatasa alcalina, LDH, GOT, GPT, electrolitos, Calcio, Fósforo	X	1-3/ Sem ⁺	1-2/ Sem ⁺	SIC
Colesterol, Trigliceridos, Proteínas Totales y Albúmina	X	SIC	SIC	SIC
Aspirado Médula Ósea	X	B	B	X
Cariotipo	X	SIC	SIC	SIC
Inmunofenotipo	X	SIC	SIC	SIC
Biología molecular	X	SIC	SIC	SIC
Muestra centralizada MO para EMR [§]	--	--	--	Tras CICLO 4
Muestra centralizada de SP para EMR [§]	--	--	--	Tras CICLO 4

SIC Según indicación clínica o del centro

X Debe hacerse

+ Determinaciones realizadas durante el tratamiento con quimioterapia. Posteriormente, estas determinaciones se adaptarán a la situación clínica del paciente

B A parte 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 RC. Alternativamente, debe realizarse para diferenciar toxicidad medular de infiltración medular

§ 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 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 LMA se remitirá un tubo de 3 ml de MO al laboratorio central de citometría de flujo correspondiente (ver Anexo 17).

% 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 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, seguridad y 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 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 Sep 22;140(12):1345-1377.
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 Jun;35(6):1571-1585.



3. Vives S, Martínez-Cuadrón D, Bergua Burgues J, et al. A phase 3 trial of azacitidine versus a semi-intensive fludarabine and cytarabine schedule in older patients with untreated acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2021 Jun 15;127(12):2003-2014.
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 Apr;36(4):913-922.
5. Lübbert M, Wijermans PW, Kicinski M, et al. 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 Nov;10(11):e879-e889.
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 Dec 22;140(25):2754-2756.
7. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):617-629.
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 Apr;99(4):615-624.
9. Solana-Altabella A, Rodríguez-Veiga R, Martínez-Cuadrón D, et al. A systematic review of venetoclax for the treatment of unfit AML patients in real-world: is all that glitters gold? *Ann Hematol*. 2025 Feb;104(2):913-935.
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 Aug;143:107545.
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 Apr 17;15(1):68.
12. 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 Nov 21;144(21):2169-2173.
13. Döhner H, Pratz KW, DiNardo CD, Wei AH, Jonas BA, Pullarkat VA, Thirman MJ, Récher C, Schuh AC, Babu S, Li X, Ku G, Liu Z, Sun Y, Potluri J, Dail M, Chyla B, Pollyea DA. Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naïve patients with AML treated with venetoclax and azacitidine. *Blood*. 2024 Nov 21;144(21):2211-2222.
14. Aguiar E. et al, EHA 2025.



15. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21;386(16):1519-1531.
16. De Botton S, et al, ASCO 2023.
17. Garcia-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, crossover, pharmacokinetics, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2024 Jan;11(1):e15-e26.
18. 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 Jan 1;131(1):e35696.
19. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit 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 Apr;27(5):997-9.
20. Klepin HD. Definition of unfit for standard acute myeloid leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Dec;11(6):537-44.
21. 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 Oct;59(10):1837-46.
22. Keplin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2013 May 23;121(21):4287-94.
23. 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 Oct 15;106(8):2912-9.
24. 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 Feb;136(4):624-7.
25. 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 Aug;32(24):2595-603.
26. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007 Mar 15;109(6):1114-24.



27. Sargas C, Ayala R, Larráyoiz MJ, et al. Molecular Landscape and Validation of New Genomic Classification in 2668 Adult AML Patients: Real Life Data from the PETHEMA Registry. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 10;15(2):438.
28. Aspas-Requena G, et al, ASH 2023.
29. 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 Jan;93(1):67-74.



13. ANEXO. 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 e 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 web, pudiendo ser consultado en todo momento por el médico que haya remitido la muestra. También se enviará un correo electrónico con el link a los resultados diagnósticos, en tiempo real.



14. ANEXO. CRITERIOS DE RESPUESTA

Criterios de respuesta simplificados, basados en ELN e IWG

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	PMN > 1 x 10 ⁹ /L Plaquetas >100 x 10 ⁹ /L Ausencia de blastos leucémicos	--
RC sin recuperación (RCi)	Valorable, < 5% blastos	PMN < 1 x 10 ⁹ /L y/o Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L Ausencia de blastos leucémicos	--
Morphological Leukemia-Free State (MLFS)	No valorable (aplasia o muy hipocelular), <5% blastos	PMN < 1 x 10 ⁹ /L y/o Plaquetas < 100 x 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



15. ANEXO. FÁRMACOS CON POTENCIAL DE PROLONGAR EL INTERVALO QT

Potential QT/QTc Prolonging Drugs	Generic Drug Name
Class IA antiarrhythmics	quinidine procainamide disopyramide
Class IC antiarrhythmics	flecainide propafenone moricizine
Class III antiarrhythmics	sotalol bretylum ibutilide dofetilide
Antipsychotics	thioridazine mesoridazine chlorpromazine prochlorperazine trifluoperazine fluphenazine perphenazine pimozide risperidone ziprasidone lithium haloperidol
Tricyclic/tetracyclic antidepressants	amitriptyline desipramine doxepin dosulepin hydrochloride imipramine maprotiline
Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SSNRIs)	venlafaxine



Potential QT/QTc Prolonging Drugs	Generic Drug Name
Macrolide antibiotics	azithromycin erythromycin clarithromycin dirithromycin roxithromycin tulathromycin
Fluoroquinolone antibacterials	moxifloxacin gatifloxacin
Azole antifungals	ketoconazole fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole
Antimalarials	amodiaquine atovaquone chloroquine doxycycline halofantrine mefloquine proguanil primaquine pyrimethamine quinine sulphadoxine
Antiprotozoals	pentamidine
Antiemetics	droperidol dolasetron granisetron ondansetron
Antiestrogens	tamoxifen
Immunosuppressants	tacrolimus

Adapted from: <https://www.crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>



16. ANEXO. INTERACCIONES CON VENETOCLAX O IVOSIDENIB

CONTRAINDICADOS
Inductores potentes CYP3A – avasimibe, carbamazepine, enzalutamine, mitotane, phenytoin, rifampin , St John’s wort, phenobarbital, primidone, rifabutin, rifapentine, ritonavir
MANEJAR CON PRECAUCIÓN (AJUSTES DE DOSIS)
Inductores moderados CYP3A – bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin
Inhibidores moderados de CYP3A – boceprevir, clarithromycin, cobicistat, conivaptan, danoprevir/ritonavir, elvitegravir/ritonavir, idelalisib, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, paritaprevir/ritonavir combinations, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, tipranavir/ritonavir, troleandomycin, voriconazole, grapefruit
Inhibidores potentes CYP3A – amprenavir, aprepitant, atazanavir, cimetidine, ciprofloxacina, clotrimazole, crizotinib, cyclosporine, darunavir/ritonavir, diltiazem, dronedarone, erythromycin, fluconazole, fluvoxamine, fosamprenavir, imatinib, isavuconazole, tofisopam, verapamil
PRECAUCIÓN
Warfarina y Curmarina Derivados**
P-gp sustratos – aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran etexilate, digoxin, everolimus, fexofenadine, lapatinib, loperamide, maraviroc, nilotinib, ranolazine, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotecan
BCRP sustratos – methotrexate, mitoxantrone, irinotecan, lapatinib, rosuvastatin, sulfasalazine, topotecan
OATP1B1/1B3 sustratos – Asunaprevir, atrasentan, atorvastatin, cerivastatin, docetaxel, ezetimibe, fluvastatin, glyburide, nateglinide, paclitaxel, rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, repaglinide, simvastatin acid, telmisartan, valsartan, olmesartan
P-gp inhibidores – amiodarone, azithromycin, captopril, carvedilol, felodipine, propafenone, quercetin, quinidine, ronalzine, ticagrelor
BCRP inhibidores – gefitinib, curcumin

BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P₄₅₀; FDA = Food and Drug Administration; OATP = organic aniontransporting polypeptide; P-gp = P-glycoprotein

** Closely monitor the international normalized ratio.

Note: this is not an exhaustive list. For an updated list, see the following link:

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

In addition to the medications listed in this table, subjects receiving venetoclax or ivosidenib should not consume grapefruit, grapefruit products, Seville oranges (including marmalade containing Seville oranges) or star fruits



17. ANEXO. LISTADO DE LABORATORIOS CENTRALES DE CITOMETRÍA

El laboratorio de referencia para envíos de muestras de MO y SP será el CIMA, con excepción de los listados en la siguiente tabla.

Los contactos en los laboratorios centrales de CMF en el protocolo PLATAFO-LMA.

Laboratorio de referencia	Hospitales/provincias que refieren muestras CMF
Virgen del Rocío	Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)
Virgen del Rocío	Hospital Virgen de la Macarena (Sevilla)
Virgen del Rocío	Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva)
Virgen del Rocío	Hospital de la Merced (Sevilla)
Virgen del Rocío	Hospital San Juan de Dios de Bormujos (Sevilla)
Salamanca	Valladolid
Salamanca	Ávila
Salamanca	Burgos
Salamanca	León
Salamanca	Palencia
Salamanca	Segovia
Salamanca	Soria
Salamanca	Zamora
Salamanca	H Miguel Servet (Zaragoza)
H 12 octubre	H 12 de octubre
H 12 octubre	H Fuenlabrada
H 12 octubre	H Central de Defensa
Córdoba	Málaga
Córdoba	Jaén
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario de Canarias
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canaria Dr Negrín
Dr. Negrín	Hospital Dr José Molina Orosa de la isla de Lanzarote
CIMA Pamplona	Resto de hospitales PETHEMA