

## Leucemia mieloide aguda

Leyto-Cruz F

### Resumen

La leucemia mieloide aguda es la leucemia aguda más común en adultos. Los factores de riesgo de su aparición son muy variados e incluyen aspectos genéticos y adquiridos. En México no se cuenta con información confiable respecto de esta enfermedad, la incidencia, la prevalencia y la mortalidad son datos que no se pueden considerar exactos, aunque se han realizado diferentes esfuerzos locales o regionales para obtener información epidemiológica. Por ello se revisa la información disponible internacional y nacional para ofrecer una visión más cercana a la realidad nacional. La tasa de mortalidad en México para 2008 debido a leucemias (linfoide, mieloide, monocítica y otras) estimada por la Secretaría de Salud fue de 3.5 por cada 100,000 habitantes, mientras que Globocan reportó para 2012 una tasa de mortalidad ajustada por edad de 3.7 por cada 100,000 habitantes. Este artículo revisa los procedimientos de diagnóstico de la enfermedad, los criterios de pronóstico y los diferentes tratamientos disponibles en México en las fases de inducción y consolidación.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia mieloide aguda; leucemia linfoide; leucemia monocítica.

Rev Hematol Mex. 2018 January;19(1):24-40.

## Acute myeloid leukemia.

Leyto-Cruz F

### Abstract

The acute myeloid leukemia (AML) is the most common acute leukemia in adults. The risk factors of AML are varied and involve genetic and acquired aspects. In Mexico there is no reliable information on this disease, incidence, prevalence, and mortality are data that cannot be considered accurate, although different local or regional efforts have been made to obtain epidemiological information. International and national information related to acute myeloid leukemia was reviewed in order to offer a vision closer to the reality of Mexico. The mortality rate in Mexico for 2008 due to leukemia (lymphoid, myeloid, monocytic and others) estimated by the Ministry of Health was 3.5 per 100,000 inhabitants, while Globocan reported an adjusted age mortality rate of 3.7 per 100,000 population for 2012. A review of diagnostic procedures is made, as well as forecasts criteria and the different treatments available in phases of induction and consolidation, with an emphasis on the new treatments available in Mexico.

**KEYWORDS:** Acute myeloid leukemia; Lymphoid leukemia; Monocytic leukemia.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

**Recibido:** 14 de diciembre 2017

**Aceptado:** 15 de enero 2018

### Correspondencia

Dr. Faustino Leyto Cruz  
fleyto@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. Hematol  
Méx. 2018 ene;19(1):24-40.

## ANTECEDENTES

La leucemia mieloide aguda se ha reportado como la leucemia aguda más común en adultos,<sup>1</sup> es una neoplasia caracterizada por proliferación anormal de células mieloides de origen clonal que infiltran la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos. La acumulación de estas células que se encuentran en distintos estados de maduración incompleta debido a fallas en la diferenciación desplaza a los elementos hematopoyéticos sanos,<sup>2-6</sup> lo que causa insuficiencia medular e infiltración extramedular en el bazo, el hígado, la piel, las encías y el sistema nervioso central.<sup>7</sup>

### Patogénesis

Desde hace algunos años se ha avanzado en el conocimiento de las características genéticas y epigenéticas subyacentes de la leucemia mieloide aguda, se sabe que diversos factores genotóxicos o leucemogénicos generan alteraciones moleculares implicadas en la patogénesis que cambian o interrumpen muchas de las facetas de la transformación celular, como la regulación de la proliferación y la diferenciación celular, la autorrenovación, la supervivencia, la regulación del control del ciclo celular, la reparación del ADN y la diseminación celular.<sup>8</sup>

En más de 97% de los casos de leucemia mieloide aguda se han identificado alteraciones cromosómicas, como t(8:21) en el (CBF-AML) (RUNX1-RUNX1T1)<sup>9</sup> o la t(15:17) (PML-RAR), cuyas consecuencias son la formación de proteínas quiméricas que trastornan el proceso normal de maduración de los precursores mieloides, asimismo, la mutación de genes relacionados con la proliferación y la diferenciación celular.<sup>10,11</sup>

Se ha propuesto un modelo de leucemogénesis de “doble impacto”, basado en estudios realizados en animales, en el que hay mutaciones

de clase I y II, las primeras activan las vías pro-proliferativas y deben ocurrir en conjunción con las de clase II que alteran la diferenciación hematopoyética.<sup>6</sup> En alrededor de la mitad de los casos de leucemia mieloide aguda pueden observarse mutaciones de clase I, como FLT3, que implican peor pronóstico, mientras que las mutaciones de clase II, entre ellas la NPM1 y CEBP $\alpha$ , se traducen en mejor pronóstico y aparecen en 27 y 6% de los casos, respectivamente.<sup>6</sup>

En los últimos años se han identificado alteraciones en los genes implicados en la regulación epigenética, que se consideran una tercera clase de mutaciones que muestran efectos en la diferenciación celular y la proliferación. Estas mutaciones, que pueden ser identificadas en 40% de los casos de leucemia mieloide aguda, actúan sobre los genes DNMT3A, TET2 e IDH-1 y IDH-2,6, que tienen relación con la metilación del ADN.<sup>6</sup>

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo o predisponentes para la aparición de leucemia mieloide aguda son muy variados e incluyen aspectos genéticos y adquiridos.<sup>2,12</sup> En el **Cuadro 1** se hace un recuento más detallado de los factores de riesgo de la leucemia mieloide aguda.<sup>13</sup>

### Clasificación

Los dos sistemas más utilizados para la clasificación de subtipos de la leucemia mieloide aguda son el sistema de la Organización Mundial de la Salud y la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB).

La clasificación FAB, mostrada en el **Cuadro 2**, fue creada en 1976, se fundamenta en diferenciar entre ocho subtipos de leucemia mieloide aguda de acuerdo con las características morfológicas

**Cuadro 1.** Factores de riesgo de leucemia mieloide aguda

Aspectos genéticos	Administración de fármacos	Alteraciones hematológicas	Factores ambientales
Anemia de Fanconi	Alquilantes	Síndrome mielodisplásico	Exposición a radiación
Síndrome de Kostman	Inhibidores de topoisomerasa II	Leucemia mieloide crónica	Bencenos
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Fenilbutazona	Policitemia vera	Tintes
Ataxia telangiectasia	Cloroquina	Trombocitemia esencial	Herbicidas
Síndrome de Down	Metoxipsoralenos	Mielofibrosis	Pesticidas
Síndrome de Klinefelter	Cloranfenicol	Hemoglobinuria nocturna paroxística	Obesidad
Síndrome de Patau		Anemia aplásica	Alcohol

Adaptado de: Tamamyan G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, Daver N, Ohanian M, Kantarjian H, Konopleva M. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;110:20-34. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.12.004.<sup>13</sup>

**Cuadro 2.** Clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB)

Subtipo	Nombre
M0	Leucemia mieloide aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloide aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloide aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4eos	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

Los subtipos M0-M5 inician en formas inmaduras de glóbulos blancos. El subtipo M6 deriva de formas inmaduras de glóbulos rojos, mientras que M7 se inicia de células inmaduras que producen plaquetas.

Fuente: Cruz-Santana et al. Observaciones relacionadas con los métodos diagnósticos ideales en el paciente con leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol.* 2016;17(3):187-194.

del tipo de células de las que se ha generado la leucemia y la madurez de las mismas. Esta determinación se realiza mediante la observación morfológica de las células al microscopio luego de una tinción rutinaria.<sup>14,15</sup>

La tercera y cuarta ediciones de la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud se publicaron en 2001<sup>16</sup> y 2008,<sup>14,17-19</sup> respectivamente, y en 2016 se realizó una revisión a

la cuarta edición.<sup>20</sup> Esta clasificación incorpora diversos elementos a la biología de la leucemia mieloide aguda, como información genética, morfológica, citometría de flujo y características clínicas,<sup>17,20,21</sup> definiendo seis grupos principales, el **Cuadro 3** presenta la clasificación de la OMS actualizada a la última revisión.

### Manifestaciones clínicas

La evidencia de los síntomas de las afectaciones hematológicas se ha generado mediante la participación de grupos de expertos que reportan sus hallazgos en la práctica clínica y en estudios especializados para identificar síntomas o parámetros clínicos.<sup>22</sup> Con esa información se han generado guías de práctica clínica que permiten identificar los síntomas más comunes relacionados con cáncer hematológico.<sup>23</sup>

En mi experiencia profesional, en términos generales, la leucemia mieloide aguda requiere entre uno y tres meses para ser diagnosticada a partir de los síntomas iniciales, mismos que son consecuencia directa de la sustitución de los elementos normales de las líneas celulares de la médula ósea; en el caso de la serie roja, como consecuencia de la anemia, habrá palidez, cansancio, debilidad, disnea de esfuerzo; en la serie blanca, infecciones frecuentes y fiebre; en la serie plaquetaria habrá hemorragias mucocutáneas; en las infiltraciones sobreviene

**Cuadro 3.** Clasificación de la leucemia mieloide aguda (LMA) según la OMS

<p><b>LMA con ciertas anomalías genéticas</b></p> <p>LMA con una translocación entre los cromosomas 8 y 21</p> <p>LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16</p> <p>APL (M3) con PML-RARA</p> <p>LMA con una translocación entre los cromosomas 9 y 11</p> <p>LMA con una translocación entre los cromosomas 6 y 9</p> <p>LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 3</p> <p>LMA (megacarioblástica) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22</p> <p>Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1</p> <p>LMA con NPM1 mutado</p> <p>LMA con mutaciones bialélicas de CEBP<math>\alpha</math></p> <p>Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado</p> <p><b>LMA con cambios relacionados con mielodisplasia</b></p> <p><b>LMA relacionada con administración previa de quimioterapia o radiación</b></p> <p><b>LMA no especificada de otra manera</b></p> <p>LMA con maduración mínima (M1)</p> <p>LMA sin maduración (M2)</p> <p>LMA con maduración (M2)</p> <p>Leucemia mielomonocítica aguda (M4)</p> <p>Leucemia monocítica/monoblástica aguda (M5)</p> <p>Leucemia eritroide pura (M6)</p> <p>Leucemia megacarioblástica aguda (M7)</p> <p>Leucemia basófila aguda</p> <p>Panmielosis aguda con fibrosis</p> <p><b>Sarcoma mieloide</b></p> <p><b>Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down</b></p> <p>Mielopoiesis anormal transitoria</p> <p>Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down</p>
--

Fuente: Arber et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-2405.<sup>20</sup>

crecimiento visceral e infiltración a la piel; si es de componente monoblástico es frecuente la infiltración de encías, un estudio en *The University of Texas MD Anderson Cancer Center* reporta la infiltración al sistema nervioso central en 19% de las leucemias mieloides agudas.<sup>24</sup> Cuando los síntomas son secundarios a leucostasis ocurre visión borrosa, mareos, cefalea, confusión, priapismo, disnea, dolor óseo, lisis tumoral e insuficiencia renal.<sup>25</sup> Mientras que la coagulación intravascular diseminada se observa con mayor frecuencia en la leucemia mieloide aguda M3.

## Epidemiología

La leucemia mieloide aguda es una neoplasia que afecta con más frecuencia a adultos que a menores, es ligeramente más común en hombres que en mujeres, con relación de aproximadamente 1.4 (H/M), según los datos mundiales de GLOBOCAN 2012, mientras que el proyecto HAEMACARE en países europeos para el periodo de 2000 a 2002 reportó una tasa de incidencia por cada 100,000 de 3.90 (IC95% 3.78-4.02) y 3.35 (IC95% 3.25-3.46) en hombres y mujeres, respectivamente.<sup>26,27</sup>

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad de baja incidencia; no obstante, en Estados Unidos es responsable de alrededor de 1.2% de las muertes por cáncer, se espera que debido al incremento de la esperanza de vida en distintas regiones del mundo también se incremente la incidencia de la enfermedad.<sup>29</sup> La supervivencia global a cinco años calculada en el periodo de 2006 a 2012 fue de 26.6%.<sup>30</sup> En Estados Unidos se han reportado diversos datos de su incidencia: en población general es de 4 por cada 100,000 habitantes, con incidencia ajustada por edad de 4.1 casos por 100,000 habitantes, mientras que en mayores de 65 años aumenta hasta 15 por cada 100,000 habitantes.<sup>31-33</sup>

La leucemia mieloide aguda afecta predominantemente a hombres en proporción de 5/3.4, con edad promedio de 67 años al diagnóstico, 83% de los casos son personas mayores de 45 años.<sup>30</sup> A través del tiempo se ha observado incremento de nuevos casos de 3.4% cada año en los últimos 10 años, iniciando con 3.4 nuevos casos por 100,000 habitantes en 1975 a 4.4 casos nuevos por 100,000 habitantes en 2013.<sup>30</sup>

En México no se cuenta con información confiable de esta enfermedad, la incidencia, la prevalencia y la mortalidad son datos que no se pueden considerar exactos, aunque se han realizado diferentes esfuerzos locales o regionales para

obtener información epidemiológica.<sup>34</sup> En una publicación reciente acerca de las características de las leucemias agudas desde la perspectiva de México, se analizaron 1018 pacientes adultos que fueron atendidos en seis diferentes centros entre 2009 y 2014.<sup>35</sup> En ese estudio se registraron cantidades semejantes de casos de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda (51 y 49%, respectivamente), equitativas entre sexos, respecto a la leucemia mieloide aguda la edad de aparición fue notoriamente menor a lo reportado en la bibliografía internacional con 43 años, las variedades más frecuentes fueron leucemia mieloide aguda M3 con 35.5% y M2 con 20%.

En otro estudio publicado en 2012 con datos del Hospital General de México, se analizaron 282 pacientes, 111 durante 1990-1992 y 171 durante 2008-2009, la media de edad fue de 31 años. De ellos se descartaron 32 del primer periodo por no haberse identificado el subtipo de leucemia. Al considerar los 250 restantes, 38% fueron casos de leucemia mieloide aguda (95 pacientes), con mayor frecuencia en los subtipos leucemia mieloide aguda M4 con 13.2% y los subtipos M3 y M2, ambos con 10.4%.<sup>36</sup>

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se realizó un estudio que excluyó los casos con leucemia promielocítica aguda (M3), en el que 53 pacientes fueron atendidos durante el periodo de 2003 a 2008, 27 hombres y 26 mujeres, con mediana de edad de 44 años; las variedades más frecuentes fueron la leucemia mieloide aguda con maduración (30.1%), leucemia mielomonocítica aguda (28.3%) y leucemia mieloide aguda sin maduración (11.3%).<sup>37</sup>

En el Hospital Juárez de México se realizó una revisión de 269 casos de leucemias agudas en pacientes mayores de 18 años atendidos entre 2012 y 2016, de ellos 256 fueron evaluables (154 con leucemia linfoblástica aguda y 102 con leucemia mieloide aguda). La edad promedio

de manifestación fue de 33.2 años en los casos de leucemia linfoblástica aguda y 45 años en los de leucemia mieloide aguda, en leucemia linfoblástica aguda hubo un ligero predominio de mujeres con 82 casos por 72 hombres; en leucemia mieloide aguda, 58 casos fueron hombres y 44 mujeres, las variedades más frecuentes fueron leucemia mieloide aguda M2 con 49 casos y leucemia mieloide aguda M3 con 20 casos.<sup>38</sup>

Asimismo, en un estudio realizado en 190 menores con diagnóstico de leucemia mieloide aguda *de novo*, atendidos en nueve centros de la Zona Metropolitana del Valle de México y con edades entre 0 y 14 años con 11 meses; 57% fueron varones, los subtipos más frecuentes fueron el M3 con 25.3% (48 casos), el M2 con 23.7% (45 casos) y el M4 con 23.2% (44 casos), la media de edad fue de 7 años.<sup>39</sup>

El perfil epidemiológico de los tumores malignos en México, publicado en 2011, registra 2495 casos de leucemia mieloide (CIE10 C92) de 2004 a 2006, para el año 2008 hubo 4,338 egresos hospitalarios, de los que 2896 fueron específicamente por leucemia mieloide aguda.<sup>40</sup>

#### Centros con más pacientes en México

De acuerdo con la información de egresos hospitalarios del sector salud publicada en las bases de datos de 2011 a 2015, hubo 16,291 egresos por leucemia mieloide aguda (afectación principal CIE10: C920).<sup>41</sup> De los que 52% fueron hombres y 48% mujeres, mientras que 68.9% fueron adultos y 31.1% correspondieron a menores de 17 años de edad. El 10.5% de los egresos se debió a defunción y 84.5% a curación o mejoría.

En el periodo analizado, 15 centros de referencia concentran la mayor cantidad de egresos por leucemia mieloide aguda (**Cuadro 4**), en conjunto suman 7150 egresos que representan 44% del total nacional.

**Cuadro 4.** Centros de referencia con mayor cantidad de egresos en el periodo de 2011 a 2015

Institución	Unidad	Egresos
IMSS	HES 25 Monterrey	914
IMSS	HES CM La Raza	760
ISSSTE	CM 20 de Noviembre	690
SSA	Instituto Nacional de Cancerología	647
SSA	Hospital General de México	596
IMSS	HES CMN Siglo XXI	553
IMSS	HES 1 Mérida	442
IMSS	HES Oblatos	404
IMSS	HES Puebla	365
SSA	Hospital Juárez de México	346
IMSS	HGR 20 Tijuana	309
SSA	Hospital Infantil de México Federico Gómez	287
SSA	Hospital Civil de Guadalajara Juan I Menchaca	284
IMSS	Hospital de Pediatría Oblatos	280
SSA	Centenario Hospital Miguel Hidalgo	273

Fuente: Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. Bases de datos estándar [http://www.dgjs.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/estandar\\_gobmx.html](http://www.dgjs.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/estandar_gobmx.html)<sup>41</sup>

### Mortalidad

En Estados Unidos la mortalidad ajustada por edad es de 2.8 por 100,000 habitantes con edad promedio de muerte de 72 años, 92% de las muertes fueron de pacientes mayores de 45 años.<sup>30</sup> En Europa, la mortalidad por leucemia mieloide aguda se estima entre 4 y 6 por cada 100,000 habitantes.<sup>42</sup> En México, la Secretaría de Salud estimó la tasa de mortalidad en 2008 debido a leucemias (linfoide, mieloide, monocítica y otras) en 3.5 por cada 100,000 habitantes,<sup>40</sup> mientras que Globocan reportó para 2012 una tasa de mortalidad ajustada por edad de 3.7 por cada 100,000 habitantes.<sup>43</sup>

### Ruta diagnóstica

La ruta diagnóstica de los cánceres hematológicos tiene muchas dificultades y comúnmente

puede pasar tiempo entre el inicio de la enfermedad, la búsqueda de ayuda y el diagnóstico. Mientras más tarde se realice el diagnóstico pueden sobrevenir más complicaciones.<sup>22</sup>

La pancitopenia, común en leucemia mieloide aguda es provocada por una gran variedad de enfermedades de distinta gravedad, que incluye deficiencias vitamínicas y enfermedades autoinmunitarias. La mejor forma de evitar un diagnóstico erróneo es mediante la revisión sistemática de un frotis de sangre periférica en el momento de la evaluación inicial de todos los pacientes con trastornos hematológicos.

Para diagnosticar la leucemia mieloide aguda es necesario complementar el estudio mediante un aspirado de médula ósea, con la finalidad de realizar los exámenes de morfología, citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y genética molecular, como se muestra en el **Cuadro 5**.<sup>37,42</sup>

### Pronóstico

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad muy heterogénea con muy diferentes pronósti-

**Cuadro 5.** Pruebas diagnósticas de leucemia mieloide aguda

Aspirado de médula ósea y biopsia, así como de películas de sangre periférica
Inmunofenotipificación de la sangre periférica y de los aspirados de médula ósea
Citogenética y genética molecular (técnicas de PCR y FISH)
Química sanguínea incluyendo parámetros hepáticos y renales
Perfil de coagulación
Grupo sanguíneo y tipificación del antígeno leucocitario humano (HLA) del paciente y familiares
Radiología que incluya examen dental, así como tomografía computada de tórax y abdomen (o radiografía de tórax y ecografía abdominal)
Preservación de espermatozoides en los hombres (según preferencia del paciente)
Prueba de embarazo en suero en las mujeres

**Fuente:** Fey et al. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(suppl 6):vi138-vi143.<sup>42</sup>

cos que dependen de factores de riesgo, como la edad, la existencia de comorbilidades y la cuenta inicial de leucocitos.<sup>42</sup> El pronóstico de estos pacientes está determinado por los subtipos de leucemia mieloide aguda o las entidades definidas a través de sus cariotipos o características moleculares específicas.<sup>42</sup> La leucemia mieloide aguda asociada con quimioterapia o radioterapia previa o, bien, con la evolución de una enfermedad hematológica como el síndrome mielodisplásico, tiene pronóstico considerablemente más adverso.<sup>42,44,45</sup>

En los pacientes jóvenes de 15 a 34 años se ha demostrado mejoría en la supervivencia a cinco años desde el diagnóstico, que llega hasta 52.3% en un estudio realizado de 2000 a 2004.<sup>46</sup> Sin embargo, a medida que aumenta la edad de los pacientes el índice de remisión inicial disminuye de 70% en adultos jóvenes, 50% en adultos maduros y sólo 25% en adultos mayores;<sup>31,47</sup> este efecto se relaciona con la existencia de comorbilidades, alteraciones cromosómicas y mayor nivel de expresión de genes de resistencia a los fármacos del tipo MDR1 o gp 120.<sup>47</sup> En adultos mayores, la insuficiencia de órganos debido a la edad o enfermedades puede alterar la farmacocinética de los agentes antineoplásicos, lo que provoca que los pacientes no toleren las quimioterapias por tener muy baja tolerancia a la toxicidad.<sup>33,48</sup>

Los aspectos clínicos tienen gran relevancia para dirigir el tratamiento; no obstante, para lograr remisión completa y mayor supervivencia global en leucemia mieloide aguda, los mejores factores de pronóstico son los cambios genéticos. De acuerdo con el perfil genético de los pacientes, pueden estratificarse en grupos de riesgo favorable, intermedio o adverso.<sup>6</sup> El **Cuadro 6** describe los grupos de riesgo mencionados.

Las alteraciones citogenéticas son importantes factores de pronóstico en leucemia mieloide

aguda.<sup>49</sup> No obstante, muchos de los pacientes no muestran características genéticas favorables ni adversas, lo que genera un amplio grupo de riesgo intermedio.<sup>50</sup> Entre los diversos factores moleculares identificados pueden mencionarse las mutaciones en los genes FLT3 y DNMT3A, TP53, NPM1 y CEBP $\alpha$ .

Las mutaciones relacionadas con la activación de la señalización de FLT3 favorecen la proliferación de blastos, lo que le confiere un pronóstico adverso.<sup>51</sup> Las mutaciones en el gen DNA metiltransferasa 3A (DNMT3A) están relacionadas con un efecto desfavorable en pacientes con leucemia mieloide aguda con cariotipo normal y con menor supervivencia en los tratamientos de inducción con dosis estándar de antraciclinas,<sup>52</sup> ocurren en 18 a 22% de los casos de leucemia mieloide aguda,<sup>53</sup> por lo que este grupo debe considerarse para tratamiento de inducción de dosis altas.<sup>54</sup> Las mutaciones del gen supresor tumoral TP53 se encuentran entre 8 y 14% de los casos de leucemia mieloide aguda y están relacionadas con casos documentados de resistencia a la quimioterapia.<sup>55</sup>

Asimismo, las mutaciones *NPM1* se han relacionado con buen pronóstico, se piensa que la mejoría en la sensibilidad a la quimioterapia intensiva explica el mejor resultado en supervivencia;<sup>56</sup> en el caso del gen *CEBP $\alpha$*  sólo la mutación bialélica predice mayor respuesta completa;<sup>57</sup> éstas son un ejemplo de las aberraciones más comunes y relevantes con efecto en el pronóstico.<sup>50,58-61</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de la leucemia mieloide aguda incluye la terapia de inducción y la de consolidación o posremisión.<sup>62,63</sup> De acuerdo con las recomendaciones de la guías de práctica clínica del NCCN y el *European LeukemiaNet* (ELN), a los 60 años hay un punto de divergencia en rela-

**Cuadro 6.** Grupos de riesgo en leucemia mieloide aguda

Grupo de riesgo	Perfil citogenético	Perfil citogenético y molecular
Favorable	t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13.1q22) t(15;17)(q22q12)	T(8;21)(q22q22) sin mutación de c-kit Inv(16)(p13;1q22) T(15;17)(q22q12) NPM1 mutado sin FLT3-ITD (CN) Mutación bialélica CEBPα (CN)
Intermedio	CN t(9;11)(p22q23) Anormalidades citogenéticas no clasificables como favorables o adversas	T(8;21)(q22q22) con mutación de c-kit. T(9;11)(p22q239)
Adverso	inv(3)(q21q26.2) t(6;9)(p23;q34) 11q anormalidades diferentes a t(9;11) -5 o del(5q) -7 Cariotipo complejo	Mutación TP53 independientemente del perfil genético CN con mutación de FLT-ITD CN con DNMT3A CN con KMT2A-PTD Inv(3)(q21q26.2) T(6;9)(23q34) Anormalidades 11q diferentes de t(9,11) -5 o del(5q) -7 Cariotipo complejo

CN: cariotipo normal.

Fuente: De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016;6(7):e441. doi:10.1038/bcj.2016.50.<sup>6</sup>

ción con la forma de administrar el tratamiento. Para los pacientes menores de 60 años y con enfermedad recientemente diagnosticada, se recomiendan las dosis estándar de tratamiento de inducción que incluyen citarabina combinada con una antraciclina.<sup>64</sup> En los pacientes mayores de 60 años deberá decidirse su tratamiento según su grupo de riesgo y su estado funcional.

### Terapia de inducción

En pacientes con diagnóstico reciente, el tratamiento de inducción a la remisión es el esquema 7 + 3 (**Cuadro 7**). Este esquema ha demostrado intervalos de remisión de 60 a 70% en casos *de novo*, aunque la supervivencia-supervivencia libre de enfermedad a dos años es de alrededor de 20%.<sup>31,62</sup> La respuesta al tratamiento debe evaluarse a los 14 días después de la inducción, a través de aspiración de médula ósea y una biopsia por punción.<sup>11</sup> Los pacientes que después

del primer ciclo de terapia de inducción aún tengan rastros citológicos de la enfermedad (entre 25 y 50% de los pacientes) deberán recibir un segundo ciclo del esquema 7 + 3, dosis altas de citarabina sola o FLAG-IDA, con lo que la tasa de remisión puede acercarse a 50%.<sup>65,66</sup>

Los pacientes adultos mayores de 60 años o tratados con dosis bajas de citarabina deberán recibir profilaxis para prevenir filtración al sistema nervioso central. El **Cuadro 8** muestra la recomendación de la guía de práctica clínica de la Secretaría de Salud de México.<sup>7,24</sup>

### Evaluación de la respuesta

El tratamiento para los pacientes con leucemia mieloide aguda puede tener resultados distintos de acuerdo con el grupo de riesgo, el estado funcional, la edad y la disponibilidad de un donador compatible.<sup>3</sup> La remisión completa se determina

**Cuadro 7.** Esquema de inducción 7+3 propuesto por la Guía de práctica clínica de la Secretaría de Salud de México

Inducción a la remisión	Días del ciclo
Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> SC, IV para infusión continua de 24 horas	1 a 7
Daunorrubicina 45-60 mg/m <sup>2</sup> SC, IV para infusión de 30 minutos, cada 24 horas durante tres días	1, 2, 3
O idarubicina 12 mg/m <sup>2</sup> SC, IV para infusión de 30 minutos, cada 24 horas	1, 2, 3

**Cuadro 8.** Profilaxis al sistema nervioso central propuesto en la Guía de práctica clínica de la Secretaría de Salud de México

Metotrexato 12 mg intratecal	Día 1 del ciclo
Citarabina 40 mg intratecal	Día 1
Dexametasona 4 mg intratecal	Día 1

mediante pruebas de laboratorio que confirman la existencia de menos de 5% de blastos y normalización de las diferentes líneas celulares; no obstante, en muchos de ellos prevalecen cantidades mínimas de células leucémicas indetectables por microscopía óptica, a lo que se denomina enfermedad mínima residual, por lo que deben recibir terapia de consolidación con la intención de eliminar cualquier rastro de enfermedad mínima residual y lograr remisión duradera, de lo contrario, si la enfermedad mínima residual está por arriba de cierto nivel la probabilidad de recidiva se incrementa sustancialmente.<sup>6,67,68</sup>

Medir el efecto en la reducción de la clona leucémica por ensayos de enfermedad mínima residual permite evaluar la resistencia terapéutica intrínseca de la leucemia y, lo más importante, el riesgo de recaída independientemente de otros factores de riesgo.<sup>69,70</sup>

En el ensayo AML16, se analizaron prospectivamente 892 pacientes mayores de 60 años, no seleccionados y con tratamiento intensivo, de los que 427 consiguieron remisión completa después de uno o dos ciclos de quimioterapia (QT). De los pacientes analizados para enfermedad mínima residual, obtuvieron resultado negativo 51% (n = 286) y 64% (n = 279) después del ciclo 1 y

2, respectivamente. Estos pacientes tuvieron mejor supervivencia a los tres años (C1: 42 vs 26%, p < 0.001; C2: 38 vs 18%, p < 0.001) y reducción de la recaída (C1: 71 vs 83%, p < 0.001); mientras que los pacientes con resultado de enfermedad mínima residual positiva tuvieron mayor riesgo de recaída temprana: 8.5 vs 17.1 meses.<sup>71</sup> Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la medición de la enfermedad mínima residual en leucemia mieloide aguda.

Debido a que la evaluación de la enfermedad mínima residual permite predecir una posible recaída, ésta debe determinarse en distintos momentos del tratamiento, por ejemplo, al final de la inducción, al final de la quimioterapia, en los productos de aféresis para trasplante, en el seguimiento de la remisión completa o en caso de sospecha de recaída.<sup>67</sup> En otros estudios se ha señalado la importancia de la medición de la enfermedad mínima residual antes y después del trasplante de células hematopoyéticas debido a que se han reportado efectos negativos en la supervivencia libre de enfermedad y mayor riesgo de recaída o muerte, debido a la positividad de la enfermedad mínima residual.<sup>72-74</sup>

En la actualidad se recomienda la evaluación de la enfermedad mínima residual utilizando la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real o secuenciación de próxima generación (NGS) porque han demostrado tener mayor precisión que la morfología sola.<sup>75-77</sup> A pesar de contar con estas herramientas poderosas, debido a la heterogeneidad de la leucemia mieloide aguda, en algunos clones mutacionales es difícil determinar el riesgo de leucemia porque

pueden persistir en los pacientes con remisión por largos periodos después del tratamiento, por ejemplo, en los portadores de DNMT3A.<sup>78</sup> En México, en la actualidad la citometría de flujo es el método más utilizado, aunque no hay documentación que avale parámetros para la estandarización de la prueba.

### *Terapia de consolidación*

Entre 60 y 80% de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada obtendrán una remisión completa con quimioterapia de inducción intensiva. Sin embargo, sin terapia citotóxica adicional, casi todos estos pacientes recaerán dentro de una mediana de cuatro a ocho meses.<sup>79</sup> Por el contrario, los pacientes que reciben tratamiento de consolidación o posremisión pueden esperar tasas de supervivencia a cuatro años de incluso 40% en adultos jóvenes y de mediana edad, por lo que la finalidad de la terapia de consolidación o posinducción es prevenir la recaída y erradicar la enfermedad mínima residual en la médula ósea después de la inducción.<sup>79</sup>

En la terapia de consolidación se consideran tres opciones básicas: quimioterapia, trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogo o alogénico. La elección depende de diversos factores, como la edad y la estratificación por riesgo genético. La estratificación por riesgo genético implica el conocimiento de las anomalías citogenéticas y moleculares asociadas con la leucemia mieloide aguda. El *European LeukemiaNet* describe tres categorías de riesgo: favorable, intermedio y adverso.<sup>80</sup> Estos modelos son dinámicos y evolucionan a medida que se comprende mejor la base genética, es así que pueden identificar cada vez más opciones terapéuticas que implicarán terapias dirigidas.

*Riesgo favorable.* En esta categoría se administra la quimioterapia de consolidación con dosis alta

de citarabina (HiDAC) porque permite lograr mayor supervivencia para la mayoría de los pacientes con enfermedad de riesgo favorable con tasas de supervivencia global a cuatro años de 60 a 75%. Parece no observarse ningún beneficio con el trasplante de células hematopoyéticas alogénico en este grupo de riesgo. En esta población, después de la quimioterapia de consolidación, el riesgo estimado de recaída es aproximadamente de 35% o menor.<sup>81-83</sup> También se ha demostrado que la quimioterapia de consolidación resulta en tasas de supervivencia superiores cuando se compara con una terapia de mantenimiento de dosis más baja administrada durante un periodo prolongado.<sup>84</sup>

Para pacientes jóvenes con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada que demuestren citogenética favorable t(8; 21) (q22; q22), inv(16) o t(16; 16), mutaciones NPM1, FLT3 de tipo salvaje y *CEBPα* bialélico, se recomienda la terapia de consolidación en lugar de trasplante de células hematopoyéticas autólogo o alogénico. En este grupo el trasplante puede realizarse tras la primera recaída.<sup>85</sup> No se conoce el número ideal de ciclos de quimioterapia de consolidación, aunque se recomienda dar al menos tres ciclos.

*Riesgo intermedio.* En esta categoría las opciones de tratamiento de consolidación incluyen la quimioterapia con HiDAC, como en la enfermedad de riesgo favorable, HiDAC seguida de trasplante de células hematopoyéticas autólogo o sólo alogénico. La elección del tratamiento depende de la edad del paciente y de las comorbilidades, ambos factores definen el riesgo de mortalidad del trasplante y deben tenerse en cuenta en relación con el riesgo de recaída de la enfermedad. Idealmente, los jóvenes sin comorbilidades relevantes deben ser sometidos a trasplante de células hematopoyéticas alogénico. La consolidación con dosis altas de citarabina ofrece tasas de supervivencia libre de enfermedad a cuatro años de aproximadamente 30%.<sup>86</sup>

En pacientes de este grupo de riesgo se ha demostrado beneficio en la supervivencia global con el trasplante de células hematopoyéticas alogénico de donador histocompatible, los resultados fueron particularmente mejores para pacientes menores de 35 años que toleran mejor la morbilidad por trasplante.<sup>81-83</sup>

*Riesgo desfavorable.* En los pacientes con cariotipos desfavorables, la tasa de supervivencia global a cinco años es de 15 a 30%.<sup>85,87</sup> En tres grandes metanálisis se examinó el efecto de la edad del paciente, la disponibilidad de los donantes y la categoría de riesgo citogenético, en relación con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, mediante el análisis de los datos de pacientes con leucemia mieloide aguda en la primera remisión completa. Los resultados mostraron que los pacientes con enfermedad de riesgo desfavorable que tuvieron un donante histocompatible tuvieron mejoría de las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los cuatro años (33 vs 17%), menos recaídas a los cuatro años (39 vs 77%) y mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (28 vs 6%) en comparación con quienes no lo tuvieron. Por lo que para este grupo de riesgo el trasplante de células hematopoyéticas alogénico parece ser la mejor opción.<sup>81-83</sup>

Una de las mayores inquietudes durante la selección de tratamientos de consolidación en adultos mayores de 60 años es que no lograrán tener las condiciones para recibir los tratamientos de consolidación efectivos debido a la declinación de su estado funcional o las comorbilidades adquiridas.<sup>88</sup> La quimioterapia intensiva puede ser apropiada para pacientes en riesgo bajo o intermedio, en cariotipos de riesgo favorable la tasa de remisión completa puede ser tan alta como 70 a 80%,<sup>89</sup> con supervivencia media de aproximadamente ocho meses, aunque 9 a 12% podrían estar vivos a los cinco años.

Prébet y colaboradores analizaron 147 pacientes mayores de 60 años con t(8; 21) o inv(16), donde la tasa de remisión completa después de la terapia de inducción con antraciclina y citarabina fue de 88%, con probabilidades de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 31 y 27%, respectivamente.<sup>90</sup> Los resultados de los pacientes con citogenética desfavorable son peores con tasa de remisión completa menor de 45% y con 36% de mortalidad en los dos primeros meses de tratamiento. Sin embargo, en pacientes mayores aptos para recibir trasplante de células hematopoyéticas alogénico, la quimioterapia intensiva puede ser el mejor tratamiento de inducción de remisión.<sup>90</sup>

No existen estrategias definidas para la terapia de consolidación en adultos mayores de 60 años,<sup>79</sup> aunque en estudios retrospectivos se han administrado de manera segura dosis intermedias de citarabina (1 a 1.5 g/m<sup>2</sup>), con mejores resultados que la dosis estándar.<sup>91</sup> No existe evidencia que permita la óptima definición de la duración o la intensidad de la terapia de consolidación, a pesar de ello, se percibe una clara asociación entre dosis, intensidad y toxicidad.<sup>88,92</sup> En diversos ensayos, hasta 20% de los adultos mayores no recibe tratamiento de consolidación.<sup>88</sup> En el **Cuadro 9** se muestra la recomendación para el tratamiento de consolidación en la guía de práctica clínica de la Secretaría de Salud de México.

#### *Terapia menos intensiva*

Los pacientes mayores con leucemia mieloide aguda, con comorbilidad severa o enfermedad de riesgo desfavorable deben recibir tratamiento de quimioterapia menos intensiva en lugar de quimioterapia convencional. El tratamiento de apoyo puede incluir transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, antibióticos y el control de leucocitosis con agentes citorreductores como hidroxurea. Una terapia menos intensiva incluye citarabina a dosis bajas o agentes hipometilantes,

**Cuadro 9.** Terapia de consolidación en leucemia mieloide aguda propuesto en la Guía de práctica clínica de la Secretaría de Salud de México

Esquema para consolidación	Días del ciclo
Citarabina 3000 mg/m <sup>2</sup> SC, IV para infusión de 3 horas, cada 12 horas, por 6 dosis	1, 3, 5
Recibirán un ciclo con intervalo de tres a cuatro semanas, considerando su recuperación hematopoyética	
Los pacientes que cuenten con donador histocompatible se deberán referir a trasplante de células hematopoyéticas	

análogos nucleósidos pirimidínicos de la citidina que inhiben fuertemente la metilación del ADN y se prescriben comúnmente para el tratamiento de los SMD, como decitabina o azacitidina (AZA), este último es el único actualmente disponible en México. Estos fármacos están dirigidos a la metilación aberrante del ADN observada en la leucemia mieloide aguda.<sup>93</sup>

Ninguno de estos agentes ha sido aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. La Agencia Europea de Medicamentos ha aprobado decitabina y azacitidina para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda secundaria a SMD, en pacientes no aptos para recibir quimioterapia intensiva. En un programa de uso compasivo de AZA en 82 pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo*, se observó respuesta de 31% con mediana de la duración global de la respuesta de 13 meses.<sup>94</sup>

En el estudio fase III de Fenax y colaboradores se demostró la eficacia de AZA en el tratamiento de SMD de alto riesgo y leucemia mieloide aguda, mediante la asignación aleatoria de AZA (75 mg/m<sup>2</sup> por día durante siete días cada 28 días) vs terapia de soporte en 358 pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo alto según criterios FAB. El tratamiento con azacitidina resultó en mayor supervivencia global (24.5 vs 15 meses) y menor toxicidad de estos pacientes, 113 serían considerados con leucemia mieloide aguda (> 20% de blastos en médula ósea), lo que sugiere que el beneficio de supervivencia

también se observó entre los pacientes con leucemia mieloide aguda.<sup>95</sup>

El estudio CALGB 9221 analizó 191 pacientes con MDS de alto riesgo comparando AZA vs terapia de soporte, en el que de acuerdo con los criterios de la OMS 45 pacientes serían considerados con leucemia mieloide aguda. A los pacientes asignados a terapia de soporte se les permitió recibir AZA en el momento de la progresión de la enfermedad. No hubo respuestas con la terapia de soporte, mientras que 60% de los que recibieron AZA demostraron alguna respuesta, 7% de ellos respuesta completa. Las tasas de respuesta fueron similares entre pacientes con MDS y con leucemia mieloide aguda. Aunado a ello, AZA se asoció con mejoría en la función física y el estado psicológico y con alivio de los síntomas.<sup>96</sup>

En el estudio fase III de Dombret y su grupo 488 adultos mayores de 65 años con leucemia mieloide aguda, con más de 30% de blastos en médula ósea recibieron AZA o la terapia estándar seleccionada por los investigadores (citarabina a dosis bajas, 64%), quimioterapia de inducción de leucemia mieloide aguda (18%). La mediana de supervivencia global con AZA y terapia estándar fue de 10.4 vs 6.5 meses, respectivamente, después de un seguimiento medio de 24 meses.<sup>97</sup>

### Nuevos tratamientos contra la leucemia mieloide aguda

Los tratamientos actuales en adultos aún no son los óptimos; sin embargo, el conocimiento de

la fisiopatología ha permitido entender mejor los diferentes comportamientos de la leucemia e identificar blancos terapéuticos potenciales, debido a esto, se volverá obligatorio caracterizar molecularmente los nuevos casos de leucemia mieloide aguda para optimizar el tratamiento.

Es necesario encontrar nuevas alternativas de tratamiento basadas en las características de riesgo, además de los perfiles citogenéticos y moleculares, en este contexto, se han realizado ensayos clínicos con nuevos agentes y se está comparando su eficacia con la de los tratamientos actuales.<sup>98</sup>

Agentes como los inhibidores de FLT3 ITD han inducido respuestas en pacientes resistentes o en recaída; sin embargo, estas respuestas suelen ser transitorias y no han repercutido en la supervivencia global.<sup>99,100</sup> Asimismo, la expresión de PD-L1 en pacientes con leucemia mieloide aguda en el momento del diagnóstico es generalmente baja;

sin embargo, se ha observado con más frecuencia en pacientes con leucocitosis al diagnóstico, es así que en el estudio de Brodská y su grupo se identificó PD-L1 en 65% de pacientes con mutaciones de nucleofosmina (NPM1mut, n = 31) y 88% en pacientes con nucleofosmina de tipo salvaje (NPM1wt, n = 24),<sup>101</sup> esto cobra relevancia terapéutica al tomarse en cuenta los resultados del estudio de Daver y colaboradores, presentado en el congreso de la ASH en diciembre de 2016, en el que se reporta que la supervivencia global obtenida con la combinación de AZA y fármacos inhibidores de PD-1, como nivolumab, mejora la tasa de respuesta favorable comparada con la respuesta histórica en pacientes similares tratados en *The University of Texas MD Anderson Cancer Center* sólo con AZA.<sup>102</sup>

Por último, es necesario resaltar que los medicamentos en etapa de desarrollo han pasado por años de pruebas preclínicas y clínicas, los más

**Cuadro 10.** Medicamentos en desarrollo contra la leucemia mieloide aguda

Mecanismo de acción	Tipo	Agente
Citotóxicos	Agente de intercalación de ADN	Vosaroxin
	Formulación liposomal de citarabina y daunorubicina en proporción molar 5:1	CPX-351
	Nuevo nucleósido análogo oralmente biodisponible	Sapacitabine
	Agente hipometilante de acción prolongada	SGI-110
	Inhibidor de la cinasa tipo Polo	Volasertib
	Inhibidor de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH)-2	AG-221
Inhibidor de molécula pequeña	Inhibidor de enzima IDH-1	AG-120
	Mimético de BH3, inhibidor de BCL-2	ABT-199
	Multicinasas con actividad contra mutación FLT3 (FLT3-ITD) en leucemia mieloide aguda	Sorafenib
	Multicinasas con actividad contra mutación FLT (FLT-ITD) en leucemia mieloide aguda	Midostaurin
	Multicinasas con potente actividad contra FLT3-ITD	Quizartinib
	Actividad contra mutación FLT3 (FLT3-ITD y FLT3-D835)	Crenolanib
Anticuerpo monoclonal	Cinasas FLT3 y AXL	ASP2215
	Cinasas FLT3 y CDK4/6	FLX925
	Conjugación de anticuerpo monoclonal y fármaco direccionado a CD33, acarrea un dímero de pirrolbenzodiacepina (toxina)	SGN-33a
	Anticuerpo monoclonal biespecífico direccionado a CD33 y CD3	AMG-330

Adaptado de: Kadia TM, Ravandi F, Cortes J, Kantarjian H. New drugs in acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2016;27(5):770-778.<sup>98</sup>

promisorios se muestran en el **Cuadro 10**, agrupados de acuerdo con el mecanismo de acción.

Los avances en el desarrollo de estos fármacos permiten esperar mejores resultados a largo plazo en términos de remisión completa; no obstante, en cuanto a los parámetros de respuesta, debe abundarse también en la evaluación de la supervivencia libre de progresión y la relación de la enfermedad mínima residual negativa con la remisión completa, como medidas para pronosticar el beneficio que podrán obtener pacientes *de novo*, con recaída o resistentes, con el tratamiento prescrito en cada caso.<sup>103</sup>

## REFERENCIAS

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control CCC* 2008;19(4):379-390.
2. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2004:98-117.
3. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341(14):1051-1062.
4. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet Lond Engl* 2013;381(9865):484-495.
5. García-Vidrios MV, Lomelí-Guerrero A, Sánchez-Valle E, Gómez-Almaguer D. Tratamiento de las leucemias agudas del adulto I. Avances en el manejo de la leucemia aguda linfoblástica del adulto II. Tratamiento estándar de la leucemia mieloide aguda del adulto III. Avances en el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica. *Gac Méd Méx* 2002;138(S1):94-101.
6. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016;6(7):e441.
7. Aguilar López L, León Cantú RE, Pérez Lozano U, Montañó Figueroa EH, Terreros Muñoz E, Martínez Murillo C. Guía de Práctica Clínica; Diagnóstico y tratamiento de la leucemia mieloide aguda. 2010.
8. Licht JD, Sternberg DW. The molecular pathology of acute myeloid leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2005:137-142.
9. Tonks A, Pearn L, Musson M, Gilkes A, Mills KI, Burnett AK, et al. Transcriptional dysregulation mediated by RUNX1-RUNX1T1 in normal human progenitor cells and in acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2007;21(12):2495-2505.
10. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366(12):1079-1089.
11. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059-2074.
12. Milanés Roldán MT, Losada Buchillón R, Hernández Ramírez P, Agramonte Llanes O, Rosell Monzón E. Aspectos clínicos y epidemiológicos de la leucemia mieloide aguda en el anciano. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* 2002;18(1):0-0.
13. Tamamyán G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;110:20-34.
14. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clínico* 2010:139-147.
15. American Cancer Society. ¿Cómo se clasifica la leucemia mieloide aguda? 2016.
16. Jaffe ES, Harris N, Stein H, Vardiman JW, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: WHO Classification of Tumours*. 3<sup>rd</sup> ed. Lyon: IARC Press; 2001.
17. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-951.
18. Gupta G, Singh R, Kotasthane DS, Kotasthane VD. Myelodysplastic syndromes/neoplasms: recent classification system based on World Health Organization Classification of Tumors - International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *J Blood Med* 2010;1:171-182.
19. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019-5032.
20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-2405.
21. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116(3):354-365.
22. Howell DA, Smith AG, Jack A, Patmore R, Macleod U, Mironska E, et al. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *BMC Hematol* 2013;13(1):9.
23. National Collaborating Centre for Primary Care. Referral guidelines for suspected cancer. 2005.
24. Rozovski U, Ohanian M, Ravandi F, Garcia-Manero G, Faderl S, Pierce S, et al. Incidence of and risk factors for involvement of the central nervous system in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1392-1397.

25. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(21):3246-3252.
26. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, 2012. Hyperlink "http://www.globocan.iarc.fr"www.globocan.iarc.fr. Accessed 21 September 2014.
27. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19):3724-3734.
28. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106(4):1154-1163.
29. Casasnovas RO, Slimane FK, Garand R, Faure GC, Campos L, Deneys V, et al. Immunological classification of acute myeloblastic leukemias: relevance to patient outcome. *Leukemia* 2003;17(3):515-527.
30. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia. Natl Cancer Inst.
31. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet Lond Engl* 2006;368(9550):1894-1907.
32. Fay MP, Pfeiffer R, Cronin KA, Le C, Feuer EJ. Age-conditional probabilities of developing cancer. *Stat Med* 2003;22(11):1837-1848.
33. Pinto A, Zagonel V, Ferrara F. Acute myeloid leukemia in the elderly: biology and therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;39(3):275-287.
34. Gutiérrez-Aguirre CH, González-Leal XJ, Herrera-Pérez F del C, Zacarías-Reyes BC, Herrera-Rojas MÁ, Gómez-Almaguer D. Trasplante autólogo de células hematopoyéticas en leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol* 2014;15(3):87-94.
35. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montañó-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: the Mexican perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(1):46-51.
36. González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, Montañó-Figueroa EH, Martínez-Murillo C, Ramos-Peñañiel CO. Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc* 2012;50(2):167-171.
37. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo Á, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. Cohorte 2003-2008. *Rev Investig Clínica* 2010;62(2):100-108.
38. Verdejo B, Leyto Cruz F, Milan AI. 1215: Incidencia de leucemias agudas en el Hospital Juárez de México. *Rev Hematol* 2017;18(supl. 1):S141.
39. Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Rodríguez-Zepeda M del C, Martín-Trejo JA, Duarte-Rodríguez DA, et al. Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños. *Gac Méd Méx* 2016;152(S2):66-77.
40. Subsecretaría de prevención y promoción de la salud. Dirección general de epidemiología. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. 2011.
41. Secretaría de Salud DG de I en S. Bases de Datos Estándar Egresos Hospitalarios.
42. Fey MF, Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(suppl 6):vi138-vi143.
43. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. Fact Sheets by Population - Mexico.
44. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* 2015;90(3):208-214.
45. Nacho-Vargas KA, Sánchez-Valle E. Leucemias del adulto I. Introducción II. Avances en la biología molecular de la leucemia linfoblástica aguda III. Resultados del tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída. *Gac Méd Méx* 2003;139(Supl. 2):106-112.
46. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21<sup>st</sup> century. *Haematologica* 2008;93(4):594-600.
47. Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM, Eijdem L, Slovak ML, McConnell TS, et al. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1999;94(3):1086-1099.
48. Zagonel V, Fratino L, Sacco C, Babare R, et al. Reducing chemotherapy-associated toxicity in elderly cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1996;22(3):223-244.
49. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92(7):2322-2333.
50. Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, Taube F, Kramer M, Mohr B, et al. Long-Term Prognosis of Acute Myeloid Leukemia According to the New Genetic Risk Classification of the European LeukemiaNet Recommendations: Evaluation of the Proposed Reporting System. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2758-2765.
51. Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, Breitenbuecher F, Wittke K, Du J, et al. Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood* 2009;114(12):2386-2392.
52. Marcucci G, Metzeler KH, Schwind S, Becker H, Maharry K, Mrózek K, et al. Age-related prognostic impact of different types of DNMT3A mutations in adults with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30(7):742-750.

53. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, McLellan MD, Lamprecht T, Larson DE, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363(25):2424-2433.
54. Sehgal AR, Gimotty PA, Zhao J, Hsu J-M, Daber R, Morrisette JD, et al. DNMT3A Mutational status affects the results of dose-escalated induction therapy in acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015;21(7):1614-1620.
55. Haferlach C, Dicker F, Herholz H, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Mutations of the TP53 gene in acute myeloid leukemia are strongly associated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia* 2008;22(8):1539-1541.
56. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005;106(12):3740-3746.
57. Fasan A, Haferlach C, Alpermann T, Jeromin S, Grossmann V, Eder C, et al. The role of different genetic subtypes of CEBPA mutated AML. *Leukemia* 2014;28(4):794-803.
58. Kühnl A, Grimwade D. Molecular markers in acute myeloid leukaemia. *Int J Hematol* 2012;96(2):153-163.
59. Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP, Bloomfield CD. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007;109(2):431-448.
60. Pulsoni A, Iacobelli S, Bernardi M, Borgia M, Camera A, Cantore N, et al. M4 acute myeloid leukemia: the role of eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. *Haematologica* 2008;93(7):1025-1032.
61. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2013;88(4):318-327.
62. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115(3):453-474.
63. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guide-lines in oncology. Acute myeloid leukemia. Version 2. 2016. 2016.
64. Erba HP. Finding the optimal combination therapy for the treatment of newly diagnosed AML in older patients unfit for intensive therapy. *Leuk Res* 2015;39(2):183-191.
65. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361(13):1249-1259.
66. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2014 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2014;89(11):1063-1081.
67. Tomás JF, Román A, Subirá D, Vizcarra E, Llamas P, Fernández de Velasco J. Enfermedad mínima residual. Significado de la remisión en enfermedades oncohematológicas. *Haematologica* (Ed esp). 2004;89(Supl. E1):50-56.
68. Sajaroff E, Rubio P, Medina A, Sanz M, Alonso C, Bernasconi A, et al. Determinación de enfermedad mínima residual en leucemias agudas. *Med Infant* 2012;XIX(4):287-295.
69. Buccisano F, Maurillo L, Gattei V, Del Poeta G, Del Principe MI, Cox MC, et al. The kinetics of reduction of minimal residual disease impacts on duration of response and survival of patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006;20(10):1783-1789.
70. Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G, Maurillo L, Tamburini A, Cox C, et al. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;96(12):3948-3952.
71. Freeman SD, Virgo P, Couzens S, Grimwade D, Russell N, Hills RK, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4123-4131.
72. Jacobsen DA, Tse WT, Chaleff S, Rademaker A, Duerst R, Olszewski M, et al. High WT1 gene expression before haematopoietic stem cell transplant in children with acute myeloid leukaemia predicts poor event-free survival. *Br J Haematol* 2009;146(6):669-674.
73. Walter RB, Gooley TA, Wood BL, Milano F, Fang M, Sorror ML, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29(9):1190-1197.
74. Rossi G, Carella AM, Minervini MM, di Nardo F, Waure C de, Greco MM, et al. Optimal time-points for minimal residual disease monitoring change on the basis of the method used in patients with acute myeloid leukemia who underwent allogeneic stem cell transplantation: a comparison between multiparameter flow cytometry and Wilms' tumor 1 expression. *Leuk Res* 2015;39(2):138-143.
75. Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for "prime time"? *Blood* 2014;124(23):3345-3355.
76. Kohlmann A, Nadarajah N, Alpermann T, Grossmann V, Schindela S, Dicker F, et al. Monitoring of residual disease by next-generation deep-sequencing of RUNX1 mutations can identify acute myeloid leukemia patients with resistant disease. *Leukemia* 2014;28(1):129-137.
77. Saultz JN, Garzon R. Acute myeloid leukemia: A concise review. *J Clin Med* 2016;5(3).
78. Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, Chen WC, Brandwein JM, Gupta V, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* 2014;506(7488):328-333.
79. Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, McGlave P, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1988;6(4):583-587.

80. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-447.
81. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer* 2005;103(8):1652-1658.
82. Cornelissen JJ, van Putten WLJ, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SMG, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007;109(9):3658-3666.
83. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009;301(22):2349-2361.
84. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Bennett JM, et al. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79(8):1924-1930.
85. Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, Milligan D, Prentice A, Yin J, et al. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(10):1293-1301.
86. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996;88(8):2841-2851.
87. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998;58(18):4173-4179.
88. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood* 2001;98(3):548-553.
89. Wahlin A, Markevärn B, Golovleva I, Nilsson M. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001;115(1):25-33.
90. Prébet T, Boissel N, Reutenauer S, Thomas X, Delaunay J, Cahn J-Y, et al. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(28):4747-4753.
91. Hassanein M, Atenafu EG, Schuh AC, Yee KWL, Minden MD, Schimmer AD, et al. High-dose cytarabine-based consolidation shows superior results for older AML patients with intermediate risk cytogenetics in first complete remission. *Leuk Res* 2013;37(5):556-560.
92. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med* 1994;331(14):896-903.
93. Yan P, Frankhouser D, Murphy M, Tam H-H, Rodriguez B, Curfman J, et al. Genome-wide methylation profiling in decitabine-treated patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;120(12):2466-2474.
94. Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, Gaidano G, Ferrero D, Oliva E, et al. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program. *Cancer* 2012;118(4):1014-1022.
95. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):223-232.
96. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2002;20(10):2429-2440.
97. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015;126(3):291-299.
98. Kadia TM, Ravandi F, Cortes J, Kantarjian H. New drugs in acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2016;27(5):770-778.
99. Röflig C, Serve H, Hüttmann A, Noppeney R, Müller-Tidow C, Krug U, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1691-1699.
100. Serve H, Krug U, Wagner R, Sauerland MC, Heinecke A, Brunnberg U, et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(25):3110-3118.
101. Brodská B, Fuchs O, Otevřelová P, Salek C, Kuželová K. PD-L1 Is Frequently Expressed in Acute Myeloid Leukemia Patients with Leukocytosis. *Blood* 2016;128(22):5229.
102. Daver N, Basu S, García Manero G, Cortes J, et al. Phase IB/II Study of Nivolumab in Combination with Azacitidine (AZA) in Patients (pts) with Relapsed Acute Myeloid Leukemia (AML). 2016.
103. Przepiorka D, Deisseroth A, Farrell AT. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33(31):3675-3676.