



Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el tratamiento de inducción

>>> La investigación a continuación analiza la respuesta y características de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con diferentes dosis de daunorrubicina, destacando su impacto en la remisión completa y el perfil clínico.

>>> AUTORES

Yamilé Quintero Sierra^{1*}, Yusleidy Concepción Fernández¹, Carlos Hernández Padrón¹, Adrián Romero González¹

1 Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

Correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

Fuente: *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2024;40:1908

>>> RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide aguda es el resultado de la transformación maligna de las células madres hematopoyéticas.

Objetivo: Caracterizar clínica y epidemiológicamente los pacientes adultos menores de 60 años de edad con leucemia mieloide aguda no promielocítica comparando las dosis de daunorrubicina

en el tratamiento de inducción.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes adultos menores de 60 años de edad diagnosticados con leucemia mieloide aguda no promielocítica y tratados en la inducción con dosis altas y estándar de daunorrubicina, en el Instituto de Hematología e Inmunología desde enero de 2013 hasta diciembre de 2019.

Resultados: El grupo de 18 a 49 años de edad fue el más frecuente con una media de 42,1 años; el 54,1 % correspondieron al sexo femenino, prevaleció el normopeso (64,7 %) en ambos grupos con $p=0,02$. El 71,8 % no presentaba comorbilidades y el 64,7 % tenían visceromegalia. El 75,3 % con un estado funcional en escala 0 con $p=0,006$. La remisión completa después del tratamiento de inducción, independiente de la dosis de daunorrubicina empleada fue de 56,5 % con predominio para los pacientes que recibieron dosis altas (66,1 %) y $p=0,013$.

Conclusiones: Las características clínico-epidemiológica de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica tratados en inducción con ambas dosis de daunorrubicina se asemeja a lo reportado en la literatura, pero la respuesta completa alcanzada fue significativa para los que realizaron esquemas con dosis altas.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda; daunorrubicina; respuesta completa.

>>> INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal resultante de la transformación maligna de las células madres hematopoyéticas. Se caracteriza por la presencia de alteraciones adquiridas en las células de estirpe mieloide, que alteran sus mecanismos normales de autorrenovación, proliferación y diferenciación celular. Como consecuencia, en la médula ósea (MO) se acumulan precursores mieloides inmaduros con capacidad de replicación, pero no de diferenciación hacia células hematopoyéticas maduras.(1)

La LMA representa el 80 % de las leucemias agudas de los adultos. La incidencia es de tres a cinco casos/100 000 habitantes/año. Es más frecuente en el sexo masculino (relación hombre/mujer de 5:1). La enfermedad aumenta con la edad, con una mediana cercana a los 55 años.(2)

Su pronóstico depende de múltiples factores en lo que se incluyen la edad del paciente al diagnóstico, los antecedentes de hemopatías malignas, las comorbilidades, la carga tumoral al inicio de la enfermedad expresada en la cantidad de leucocitos, la presencia de visceromegalias, el porcentaje de infiltración de la MO por las células inmaduras mieloides, la existencia de alteraciones inmunológicas, citogenéticas, moleculares y la respuesta terapéutica.(3,4)

Con excepción de la LMA promielocítica que tiene una fisiopatología, pronóstico, biología molecular y tratamiento específico, los resultados terapéuticos alcanzados en la LMA son desalentadores, dos tercios de los adultos jóvenes aún mueren a consecuencia de la enfermedad y la tasa de muerte temprana se presenta en el 30 % de los casos, por este motivo los investigadores mantienen constantes esfuerzos para mejorar el tratamiento, en especial durante la fase de inducción.(1,4)

El objetivo del tratamiento inicial de la LMA es obtener la remisión completa (RC), a esta fase se le

denomina inducción a la remisión y se define cuando se logra la presencia de menos del 5 % de células inmaduras en la MO, un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1000 \times 10^9/L$ y de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ en la sangre periférica, así como la ausencia de manifestaciones extramedulares de leucemia.(1)

En el tratamiento de la LMA del adulto se deben diferenciar a los pacientes según la edad, superior o inferior a los 60 años, e individualizar en función de los factores pronósticos, principalmente las alteraciones citogenéticas y moleculares.(5) El esquema "3+7" constituye el tratamiento estandarizado de los pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica, en el cual se utilizan tres días una antraciclina, que tanto en el ámbito internacional como nacional la más utilizada por los diferentes grupos de trabajo es la daunorrubicina, (DNR) asociada a siete días de citosina de arabinosido (arac-c).(5,6)

Desde el año 2009 se comienzan a utilizar las dosis altas de daunorrubicina (DA- DNR) entre 80-100 mg x m² de superficie corporal en el esquema de inducción, y posteriormente varios estudios internacionales publican sus resultados.(7,8,9,10)

En Cuba, en el año 2012, Hernández y otros(11) en el Hospital Hermanos Ameijeiras, reportan el primer caso de LMA que se trata con altas dosis de antraciclinas en la inducción y abre un nuevo camino en la investigación de otras posibilidades terapéuticas en la atención de estos pacientes.

En el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) desde el año 2013 se utilizan tanto las DA-DNR como las dosis estándar de daunorrubicina (DE-DNR) 60 mg/m², en combinación con arac-c y a pesar de las evidencias en la eficacia y la seguridad de las DA-DNR en la inducción de la LMA no promielocítica en los pacientes menores de 60 años, la dosis a utilizar de esta está a consideración de los diferentes grupos de trabajo.

En la literatura consultada no existen estudios nacionales publicados en los cuales se pongan de manifiesto comparaciones de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que han recibido ambas dosis de daunorrubicina en el tratamiento de inducción en la LMA no promielocítica.

Esta investigación se realiza con el objetivo de caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes adultos menores de 60 años con leucemia mieloide aguda no promielocítica comparando las dosis de daunorrubicina en el tratamiento de inducción.

>>> MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes adultos menores de 60 años diagnosticados con LMA no promielocítica y tratados en la fase de inducción con DA-DNR y DE-DNR, en el IHI desde enero de 2013 hasta diciembre de 2019. Se incluyeron a los pacientes en los grupos de edades entre 18 y 59 años en el momento del diagnóstico que utilizaron en el tratamiento de inducción DE-DNR a 60 mg/m² o DA-DNR a 90 mg/m² con la previa realización del ecocardiograma en el cual tuvieran una fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor o igual a un 60 % y una fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo mayor o igual a un 35 %, que se les hubiesen realizados los estudios inmunológicos, citogenéticos y moleculares para su diagnóstico y clasificación así como que no hubiesen realizado un segundo ciclo de quimioterapia de inducción.

Se excluyeron los pacientes cuyas historias clínicas no se encontraron en el departamento de archivo del centro al momento del estudio o que no contenían los datos necesarios para la realización de la investigación. La muestra se dividió en dos grupos de pacientes, para lo se tuvo en cuenta la dosis de DNR administrada durante tres días en la fase de inducción del tratamiento. De esta manera el grupo 1 quedó conformado por los pacientes que recibieron las DA-DNR y el grupo 2 los pacientes que recibieron las DE-DNR; ambos grupos asociado al ara-c en dosis de 100-200 mg/m² durante siete días.

Se tuvieron en cuenta las variables edad, sexo, estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), comorbilidades, valoración nutricional, visceromegalias, y respuesta al terminar el tratamiento de inducción.

Recolección y procesamiento de la información

Todos los datos se obtuvieron de las historias clínicas y se tomaron para el estudio los resultados hematológicos, citogenéticos, inmunológicos y moleculares de los pacientes, independientemente del grupo en que se encontraban. Se almacenaron en una base de datos confeccionada con el programa SPSS versión 21.0 para Windows, a partir de la cual fueron procesados. Las variables cualitativas se resumieron a partir de sus frecuencias absolutas y relativas. Para determinar asociación entre variables se utilizó la prueba de la ji al cuadrado de independencia o asociación y para las variables cuantitativas se determinó la media y la desviación estándar. Además, para analizar el grado de significación entre los dos tratamientos se utilizaron el test de t Student. Se consideró significativos los valores de

$p \leq 0,05$. Los resultados fueron editados y vertidos en tablas y gráficos, de forma comparativa, entre ambos grupos de pacientes (DA-DNR y DE-DNR) para su mejor interpretación y discusión.

Consideraciones éticas

Se presentó ante el Consejo Científico y el Comité de Ética de las Investigaciones el proyecto "Predictores en la asignación de las dosis de antraciclinas a la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda" que tiene como una de sus salidas la presente investigación. Se explicaron los objetivos, las técnicas a emplear y la importancia del estudio.

Se respetó lo establecido en los principios básicos de la Declaración de Helsinki(12) que contiene las recomendaciones a seguir en la investigación biomédica con seres humanos. Se garantizó la confidencialidad de la información y la divulgación e introducción en la práctica de los resultados científicos que permiten la ampliación del conocimiento y el beneficio social a los pacientes.

>>> RESULTADOS

Se analizaron 85 pacientes; el grupo que recibió DA-DNR estuvo representado por 56 pacientes (65,9 %) y el grupo de DE-DNR se representaron por 29 pacientes (34,1 %). La tabla 1 refleja que el grupo de edades que se presentó con mayor frecuencia fue el de 18 a 49 años con un valor porcentual de 62,4, la media de edad $42,1 \pm 12,5$ años; para los pacientes que recibieron DA-DNR el grupo de 18 a 49 años fue el más frecuente (71,4 %) y el de 50 a 59 años para el grupo de DE-DNR (55,2 %) con una $p = 0,016$ significativa. El 54,1 % de los pacientes atendidos correspondieron al sexo femenino y el 45,9 % al masculino, el sexo femenino predominó para los pacientes que recibieron DA-DNR (64,3 %) y el masculino para los de DE-DNR (65,5 %) con $p < 0,05$.

>> Tabla 1. Características demográficas de los pacientes estudiados comparados con las dosis de daunorrubicina

Variables demográficas	Dosis de daunorrubicina		Total (n = 85; 100%)	p-valor
	DA-DNR 90 mg/m ² (n = 56; 65,9%)	DE-DNR 60 mg/m ² (n = 29; 34,1%)		
Edad (Media DE)	40,7 ± 12,5	44,8 ± 12,4	42,1 ± 12,5	0,155 ^b
IC de 95 %	37,4 - 43,9	40,1 - 49,3	39,3 - 44,8	
Grupo de edades				
18 a 49 años	40 (71,4 %)	13 (44,8 %)	53 (62,4 %)	0,016 ^{a*}
50 a 59 años	16 (28,6 %)	16 (55,2 %)	32 (37,6 %)	
Sexo				
Masculino	20 (35,7 %)	19 (65,5 %)	39 (45,9 %)	0,009 ^{a*}
Femenino	36 (64,3 %)	10 (34,5 %)	46 (54,1 %)	

Leyenda: DA-DNR: dosis altas de daunorrubicina; DE-DNR: dosis estándar de daunorrubicina; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; n: número de pacientes; a: p-valor, prueba χ^2 de Pearson; b: p-valor, prueba U de Mann-Whitney; *: significación estadística.

EXIAS

M E D I C A L

e1

ANALIZADOR DE ELECTROLITOS

PARA MEDICIONES IN VITRO DE NA⁺, K⁺, CL⁻, CA²⁺, PH Y HCT EN SANGRE ENTERA, SUERO Y PLASMA Y ORINA SIN DILUIR CON EL MISMO REACTIVO

Este equipo sólo utiliza **20 microlitros de muestra!** Además es muy versátil. Se conecta a través de wifi y también al sistema del laboratorio.

El sistema utiliza **un cartucho todo en uno** que permite un funcionamiento **sin mantenimiento.**

La excelencia técnica y un **sensor de innovadora** excepcional.

hace que el analizador **EXIAS e1 Analyzer** sea adecuado tanto para el **punto de atención al paciente** como para el entorno de **laboratorio.**



- Pantalla táctil de 7"
- Facilidad de uso
- Libre de mantenimiento
- Impresora térmica integrada
- Conectividad completa

Origen Austria



 adaltis

Importa
Adaltis Argentina s.a.
Ministro Brin 897
C1158AAI | CABA
info@adaltis.com.ar
www.adaltis.com.ar

 BG

Distribuye
BG Analizadores s.a.
Arzoz 86
C11414DPB | CABA
Tel.: 011 4856 2024
ventas@bganalizadores.com.ar
www.bganalizadores.com.ar

En la tabla 2 se observa que, en relación al estado nutricional, el estado de normopeso predominó con el 64,7 % de los casos en ambos grupos de pacientes, con $p = 0,021$ valor significativo. El 71,8 % de los pacientes no presentaban comorbilidades con igual comportamiento en ambos grupos de pacientes. El 64,7 % de los pacientes presentaban visceromegalia al diagnóstico; más frecuente para el grupo de DA-DNR (75,0 %) en comparación con el de DE-DNR con una significación de $p = 0,006$. El estado funcional de los pacientes según la escala funcional oncológica fue de completamente activo, capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción (escala 0) en el 75,3 % de los casos, Con igual comportamiento en ambos grupos con una significación de $p = 0,006$. El 56,5 % de los pacientes logró la remisión completa después de realizar el esquema de quimioterapia de inducción independientemente de la dosis de daunorrubicina empleada, pero un predominio para los pacientes que recibieron DA-DNR (66,1 %) y p -valor significativo de 0,013.

>>> Tabla 2. Características clínicas y de respuesta al tratamiento en los pacientes estudiados comparados con las dosis de daunorrubicina

Variables demográficas	Dosis de daunorrubicina		Total (n = 85; 100%)	p-valor
	DA-DNR 90 mg/m ² (n = 56; 65,9%)	DE-DNR 60 mg/m ² (n = 29; 34,1%)		
Valoración nutricional (IMC)				
Bajo peso	3 (5,4 %)	1 (3,4 %)	4 (4,7 %)	0,021*
Normopeso	42 (75,0 %)	13 (44,8 %)	55 (64,7 %)	
Sobrepeso	8 (14,3 %)	9 (31,0 %)	17 (20,0 %)	
Obeso	3 (5,4 %)	6 (20,7 %)	9 (10,6 %)	
Comorbilidades				
Si	14 (25,0 %)	10 (34,5 %)	24 (28,2 %)	0,357*
No	42 (75,0 %)	19 (65,5 %)	61 (71,8 %)	
Presencia de visceromegalia				
Si	42 (75,0 %)	13 (44,8 %)	55 (64,7 %)	0,006**
No	14 (25,0 %)	16 (55,2 %)	30 (35,3 %)	
ECOG (0-4)				
0	48 (85,7 %)	16 (55,2 %)	64 (75,3 %)	0,006**
1	6 (10,7 %)	9 (31,0 %)	15 (17,7 %)	
2	0 (0,0 %)	3 (10,3 %)	3 (3,5 %)	
3	2 (3,6 %)	1 (3,4 %)	3 (3,5 %)	
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
RC después de la inducción				
Si	37 (66,1%)	11 (37,9%)	48 (56,5%)	0,013*
No	19 (33,9%)	18 (62,1%)	37 (43,5%)	

Legenda: DA-DNR: dosis altas de daunorrubicina; DE-DNR: dosis estándar de daunorrubicina; IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; n: número de pacientes; ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; RC: respuesta completa; a: p-valor, prueba χ^2 de Pearson; b: p-valor, prueba U de Mann-Whitney; *: significación estadística.

>>> DISCUSIÓN

La presentación de la LMA aumenta con la edad, con una mediana cercana a los 55 años y es más frecuente en el sexo masculino. En el año 2019 en un estudio realizado por Dolatkhah y otros,(13) con 150 pacientes con LMA, la mediana de edad fue de 48 años y el 53 %

eran del sexo femenino. En México se analizaron 1018 pacientes adultos que fueron atendidos en seis centros diferentes entre 2009 y 2014,(14) en ese estudio la media de edad en la que aparece la enfermedad fue de 43 años, menor a lo que se reporta en la bibliografía internacional. En el Hospital Juárez también en México, se realizó una revisión con 269 pacientes mayores de 18 de edad con leucemias agudas, que fueron atendidos entre 2012 y 2016,(15) de ellos 102 con LMA y la edad promedio de manifestación fue de 45 años. Estos resultados están relacionados con los encontrados por los investigadores, sin embargo este estudio reveló un predominio del sexo masculino sobre el femenino,(15) el cual no está acorde a lo encontrado en la presente investigación.

La LMA es una enfermedad muy heterogénea con diferentes pronósticos clínicos que dependen de factores de riesgo como la edad, la existencia de enfermedades asociadas, la valoración nutricional, el estado funcional, la presencia de visceromegalias y el daño orgánico.(15) Sin embargo, a medida que aumenta la edad de los pacientes el índice de remisión inicial disminuye del 70 % en adultos jóvenes, el 50 % en adultos maduros y solo el 25 % en adultos mayores;(1) este efecto se relaciona con la existencia de comorbilidades.(1,6) En los adultos a medida que aumenta la edad, la insuficiencia de órganos también aumenta y puede alterar la farmacocinética de los agentes antineoplásicos, lo que provoca que los pacientes no tengan baja tolerancia a las toxicidades.

El índice de masa corporal se relaciona con la probabilidad de entrar en RC, el tiempo en alcanzarla, muerte temprana y toxicidad de la quimioterapia. El sobrepeso y la obesidad son factores endógenos que incrementan el riesgo de una sobrevida menor en las hemopatías malignas en general; el mecanismo preciso aún es incierto, sin embargo se sugiere que la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, los elevados niveles de leptina, bajos niveles de adiponectina y el acortamiento de los telómeros encontrados en los pacientes con LMA están relacionados.(16,17) En la presente investigación fue significativa la presencia de normopeso en relación a los pacientes que llevaron ambas dosis de daunorrubicina.

En un estudio realizado por Vaezi y otros(18) se compararon dosis diferentes de daunorrubicina en la inducción de la LMA y como objetivo primario, el estudio quería evaluar la respuesta completa, la supervivencia global y libre de enfermedad en un total de 114 pacientes; la media de edad fue de 42 años, la presencia de visceromegalia, en especial de esplenomegalia, fue significativa ($p = 0,029$). Estos resultados se relacionan con lo encontrado por el grupo de investigadores en

cuanto a la presencia significativa de visceromegalia.

El estado funcional (ECOG) es una herramienta clínica fácilmente disponible para evaluar la aptitud del paciente para la quimioterapia, así como las comorbilidades. En un estudio realizado por Paras y otros(19) se evalúa el efecto del ECOG en 1252 pacientes con LMA de reciente diagnóstico o neoplasias mieloides de alto riesgo cuando tienen $\geq 10\%$ de blastos mieloides (se trata como LMA); demostró la asociación entre el ECOG 0-1 y la intensidad del tratamiento independientemente de la edad del paciente. Además, la muerte temprana disminuye para los grupos de pacientes tratados de manera intensiva con estos ECOG. Los resultados de la presente investigación están en relación a lo revisado internacionalmente. En el estudio de Lee y otros(20) el estado funcional mediante la escala de Karnofsky fue de 0 y 1 en el 57,3 % de los pacientes que recibieron DE-DNR.

En el reporte de Fernández y otros,(7) en el cual se comparan las DA-DNR a 90 mg/m^2 , con las DE-DNR, se obtuvieron más altos porcentajes de RC (70,6 % contra 57,3 %). Burnett y otros(10) en el año 2015 realizaron un

estudio en el Reino Unido con 1206 pacientes con LMA, con un 59 % de RC y en un estudio realizado por Dolatkah y otros(13) en el 2019 también compara las DA-DNR con DE-DNR y se obtuvo RC en el 68,8 % de los pacientes estudiados. Todos estos resultados están relacionados con lo encontrado por el equipo que realizó la investigación que se está presentando, pues la RC fue mayor para el grupo que utilizó DA-DNR, en relación con las DE-DNR el porcentaje. Los investigadores consideran que estos resultados pudieran estar relacionados con una muestra más pequeña a lo que reportan otros estudios, sin embargo Vaezi y otros(18) no observaron diferencias significativas en la RC de los pacientes con el empleo de ambas dosis de DNR, lo cual difiere de lo encontrado por los autores en esta investigación.

Las características clínica-epidemiológica de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica tratados en inducción con dosis DA-DNR y DE-DNR en el Instituto de Hematología e Inmunología se asemeja a lo reportado en la literatura consultada. La respuesta completa alcanzada por los pacientes después del tratamiento de inducción es significativa para los que realizaron esquemas con DA-DNR.

¡TEST DE DENGUE POR ICHROMA!

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



- ◆ **Antígeno y Anticuerpos.**
- ◆ **Kits de 25 determinaciones** en empaques individuales.
- ◆ Entrega **inmediata.**

HACÉ TU CONSULTA
ESCANEANDO EL QR



ventas@gematec.com.ar | www.gematec.com.ar



Dengue NS1 Ag

- Ayuda a diagnosticar la infección por el virus del dengue **en forma temprana**, con la planificación del tratamiento y el seguimiento del pronóstico.

Dengue IgG / IgM

Detección simultánea de IgG e IgM específicas del virus del dengue.

- Colabora con el diagnóstico y la estimación de una infección previa al **detectar simultáneamente IgG e IgM** contra el dengue con sangre de la yema del dedo.



>>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

>>> CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Conceptualización: Yamilé Quintero Sierra.

Curación de datos: Yamilé Quintero Sierra.

Análisis formal: Yamilé Quintero Sierra, Yusleidy Concepción Fernández, Carlos Hernández Padrón, Adrián Romero González.

Investigación: Yamilé Quintero Sierra, Yusleidy Concepción Fernández, Carlos Hernández Padrón, Adrián Romero González.

Metodología: Yamilé Quintero Sierra.

Supervisión: Yamilé Quintero Sierra.

Redacción – borrador original: Yamilé Quintero Sierra.

Redacción – revisión y edición: Yamilé Quintero Sierra, Carlos Hernández Padrón.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: William's Hematology. 10th ed. New York: McGraw-Hill. 2021. p. 2845-3017.

2. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. Bethesda MD: National Cancer Institute. 2019. [Based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020] [acceso 08/08/2022]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/

3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192

4. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;93(10):1267-91. DOI: 10.1002/ajh.25214

5. Döhner H, Estey E, Grmiwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196

6. Cerrano M, Passet M, Vasseur L, Hirsch P, Thomas X, Quentin S, et al. Prognostic Impact of Clonal Diversity in Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated with Intensive Chemotherapy (IC). *Blood*. 2019;134(Suppl1):2700. DOI: 10.1182/blood-2019-127475

7. 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):1249-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0904544.
8. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON); German AML Study Group (AMLSG); Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235-48. DOI: 10.1056/NEJMoa0901409

9. Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3832-41. DOI: 10.1182/blood-2011-06-361410

10. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015;125:3878-85. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623447.

11. Hernández C, Nuñez A, Rodríguez Y, Carnot J, Chávez R, Moya I. Primer caso de leucemia mieloide aguda tratado en Cuba con altas dosis de antraciclinas en la inducción. *Rev Cubana Med*. 2012 [acceso 08/08/2022];51(2):197-204..

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000200011&lng=es.

12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

13. Dolatkah R, Jam EI, Nikanfar A, Esfahani A, Chavooshi SH, Nejati B, et al. Outcome analysis of acute myeloid leukemia patients treated with high dose daunorubicin. *Biomed Res Ther*. 2019;6(9):3347-5. DOI: 10.15419/bmrat.v6i9.562

14. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-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. DOI: 10.1016/j.clml.2016.09.003

15. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Hematol Mex*. 2018 [acceso 11/03/2023];19(1):24-40.

Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re181d.pdf>

16. Abar L, Sobiecki JG, Cariolou M, Nanu N, Vieira AR, Stevens Ch, et al. Body size and obesity during adulthood, and risk of lympho-haematopoietic cancers: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Ann Oncol*. 2019;30(4):528-41. DOI: 10.1093/annonc/mdz045

17. Mazzeo L, Botteri E, Matthews A, Gatti E, Di Salvatore D, Bagnardi V, et al. Obesity is a risk factor for

acute promyelocytic leukemia: evidence from population and cross-sectional studies and correlation with FLT3 mutations and polyunsaturated fatty acid metabolism. *Haematologica*. 2020;105(6):1559-66. DOI: 10.3324/haematol.2019.223925

18.Vaezi M, Bahar B, Mousavi A, Yaghmai M, Kasaeian A, Souri M, et al. Comparison of 60 and 80mg/m² of daunorubicin in induction therapy of acute myeloid leukaemia. *Hematol Oncol*. 2017;35(1):101-5. DOI: 10.1002/hon.2236

19.Paras G, Othus M, Schonhoff K, Shaw C, Sorror M, Halpern AB, et al. Effect of ECOG performance status on outcomes in patients with acute myeloid leukemia and other high-grade myeloid neoplasms. *Leukemia*. 2023;37(1):231-34. DOI: 10.1038/s41375-022-01745-4

20.Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3832-41. DOI: 10.1182/blood-2011-06-361410



La solución en Hematología



Swelab Alfa Plus Sampler
3 Diff · Carrousel · Adaptador MPA



exigo H400
Uso veterinario · 4 Diff · Adaptador MPA