

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## **Facultat de Medicina i Odontologia**

Departament de Medicina

Programa de Medicina 3139



## **Incidencia y factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos en pacientes con leucemia mieloblástica aguda**

### **TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**Blanca Boluda Pascual**

Dirigida por:

**Prof. Pau Montesinos Fernández**

**Dr. David Martínez Cuadrón**

**Enero de 2023, Valencia**



**PAU MONTESINOS FERNÁNDEZ**, Doctor en medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona y Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universitat de València

**DAVID MARTÍNEZ CUADRÓN**, Doctor en medicina por la Universitat de València

**CERTIFICAN:**

Que la tesis doctoral titulada: “Incidencia y factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos en pacientes con leucemia mieloblástica aguda”, ha sido realizada bajo mi dirección por Blanca Boluda Pascual, Licenciada en Medicina y Cirugía, y reúne a nuestro juicio condiciones suficientes para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor.

Fdo.: Prof. Pau Montesinos Fernández

Fdo.: Dr. David Martínez Cuadrón

*Valencia, 13 de enero de 2023*



## **AGRADECIMIENTOS**



A los directores de esta tesis doctoral, el Prof. Pau Montesinos y el Dr. David Martínez Cuadrón, por su apoyo ya desde mis primeros años de residencia y su disponibilidad para que este trabajo de tesis haya podido finalizarse. Les agradezco especialmente su presión, ánimo y por inculcarme su espíritu de autocrítica, sin el cual es imposible avanzar. Gracias a vosotros sigo aprendiendo cada día.

A todos los que forman o han formado parte del Servicio de Hematología del Hospital La Fe, por ayudarme a convertirme en la hematóloga que soy, y especialmente al Dr. Miguel Ángel Sanz, que inició en mí el afán por la investigación clínica.

A Rebeca, Isabel, Evelyn, Laura e Irene por su amistad y hacer que el trabajo diario sea tan llevadero. Me siento tremendamente afortunada y orgullosa del equipo que hemos ido formando con los años junto con Pau y David. Una parte esencial de este equipo son todos los compañeros de UICAB, *data managers* y *study coordinators* del grupo de leucemia aguda.

A todos los pacientes y sus familias, que nos animan a seguir mejorando cada día y seguir investigando para mejorar sus resultados, ofrecerles opciones de tratamiento y mejorar su calidad de vida.

A los compañeros del servicio de cardiología, especialmente a la Dra. Ana Osa, con su paciencia para ayudarnos con nuestros pacientes y espíritu de colaboración.

A Carlos y Julia, por su amor, apoyo y la felicidad que me brindan, y a mis padres y resto de mi familia que me han llevado a ser la persona que soy hoy, y me dan una vida personal plena llena de satisfacciones.





## ÍNDICE



<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>5</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>19</b>
1.1 GENERALIDADES .....	21
1.1.1 Aspectos epidemiológicos en la LMA.....	22
1.1.2 Presentación clínica de la LMA .....	22
1.1.3 Tratamiento de la LMA .....	23
1.1.4 Toxicidad en la LMA .....	25
1.2 TOXICIDAD Y COMPLICACIONES CARDÍACAS EN LA LMA .....	27
1.3 FÁRMACOS CON POTENCIAL CARDIOTÓXICO UTILIZADOS EN LA LMA .....	29
1.3.1 Antraciclinas .....	29
1.3.2 Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT en el electrocardiograma .....	32
1.3.3 Otros fármacos con potenciales efectos cardiotóxicos utilizados en la LMA....	37
1.4 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO .....	38
<b>2 HIPÓTESIS.....</b>	<b>41</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
<b>4 MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>49</b>
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	51
4.2 PACIENTES.....	51
4.2.1 Cohortes de análisis .....	51
4.3 VARIABLES DEL ESTUDIO .....	52
4.3.1 Características basales al diagnóstico .....	52
4.3.2 Eventos cardíacos .....	53
4.3.3 Otras variables de interés.....	56
4.4 EVALUACIONES DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO.....	56
4.5 TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LMA.....	58
4.5.1 Tratamiento de los pacientes candidatos a quimioterapia intensiva .....	58
4.5.2 Tratamiento de los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva .....	63
4.5.3 Tratamiento de los pacientes en recaída o resistencia .....	64
4.5.4 Tratamiento con inhibidores de FLT3.....	64
4.5.5 Trasplante de progenitores hematopoyéticos .....	64
4.6 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA Y ANTIFÚNGICA .....	65
4.7 EVALUACIONES CARDIOLÓGICAS.....	66
4.8 DEFINICIONES DEL ESTUDIO.....	66
4.8.1 Momentos del estudio.....	66
4.8.2 Consideraciones respecto a los antecedentes cardíacos .....	66
4.8.3 Consideraciones respecto a los eventos cardíacos .....	67
4.8.4 Estratificación del riesgo.....	68

4.8.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento.....	68
4.9 RECOGIDA Y REGISTRO DE DATOS.....	70
4.10 CONFIDENCIALIDAD.....	71
4.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	71
4.11.1 Incidencia de eventos cardíacos.....	72
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>75</b>
5.1 RECLUTAMIENTO DE LOS PACIENTES DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO .....	77
5.2 RESULTADOS DE LA COHORTE GLOBAL .....	79
5.2.1 Características de los pacientes, la leucemia y el tratamiento de primera línea .	79
5.2.2 Incidencia de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte global .	97
5.2.3 Incidencia de eventos cardíacos según el grado CTCAE en la cohorte global .	106
5.2.4 Incidencia de eventos de prolongación del intervalo QT del ECG en la cohorte global .....	110
5.2.5 Incidencia de eventos de arritmia en la cohorte global .....	114
5.2.6 Incidencia de eventos de isquemia cardíaca en la cohorte global .....	118
5.2.7 Incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca en la cohorte global.....	121
5.2.8 Incidencia de eventos cardíacos en función de relevancia clínica en la cohorte global .....	124
5.2.9 Incidencia de eventos cardíacos de potencialmente mortales en la cohorte global .....	127
5.2.10 Incidencia de eventos cardíacos en pacientes tratados con quimioterapia intensiva en la cohorte global .....	131
5.2.11 Incidencia de eventos cardíacos en pacientes tratados con quimioterapia no intensiva en la cohorte global .....	134
5.2.12 Descripción de todos los eventos cardíacos, causalidad y resultados en la cohorte global .....	137
5.2.13 Impacto de los eventos cardíacos en los principales resultados de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva .....	141
5.2.14 Factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos .....	143
5.3 RESULTADOS DE LA COHORTE DE PRIMERA LÍNEA (COHORTE 1L) .....	144
5.3.1 Incidencia de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte 1L.....	144
5.3.2 Incidencia de eventos de prolongación del intervalo QT del ECG en la cohorte 1L .....	148
5.3.3 Incidencia de eventos de arritmia en la cohorte 1L .....	151
5.3.4 Incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca en la cohorte 1L .....	155
5.3.5 Factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos en la cohorte 1L	159
5.4 RESULTADOS DE LA COHORTE 2L .....	159
5.4.1 Características de los pacientes, la leucemia y el tratamiento de los pacientes incluidos en cohorte de segunda y tercera línea (2L y 3L).....	159

5.4.2	Incidencia de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte 2L.....	165
5.4.3	Incidencia de eventos cardíacos por grado CTCAE en la cohorte 2L .....	168
5.4.4	Descripción de todos los eventos cardíacos, causalidad y resultados en la cohorte 2L.....	171
5.4.5	Impacto de los eventos cardíacos en los principales resultados de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva en segunda línea .....	176
5.4.6	Factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos en la cohorte 2L	178
<b>5.5</b>	<b>RESULTADOS DE LA COHORTE 3L .....</b>	<b>179</b>
5.5.1	Incidencia de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte 3L.....	179
5.5.2	Incidencia de eventos cardíacos según el grado en la cohorte 3L .....	182
5.5.3	Descripción de todos los eventos cardíacos, causalidad y resultados en la cohorte 3L.....	185
5.5.4	Impacto de los eventos cardíacos en los principales resultados de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva en tercera línea .....	190
5.5.5	Factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos en la cohorte 3L	191
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>193</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>207</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>211</b>



## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

1L	Primera línea
2L	Segunda línea
3L	Tercera línea
AGR	Alteraciones genéticas recurrentes
Alo-TPH	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
AMO	Aspirado de médula ósea
Ara-C	Citarabina
ATG	Globulina antitimocítica
AV	Auriculoventricular
BU	Busulfan
CBF	<i>Core binding factor</i>
CIR	Incidencia acumulada de recaída ( <i>Cumulative Incidence of Relapse</i> )
CMV	Citomegalovirus
CRM	Cambios relacionados con la mielodisplasia
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EC	Ensayo clínico
ECG	Electrocardiograma
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EICR	Enfermedad injerto contra receptor
ELN	<i>European Leukemia Net</i>
EMR	Enfermedad medible residual
FAB	<i>French-American-British</i>
FE	Fracción de eyección
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
FLAG-IDA	Fludarabina, citarabina, G-CSF, idarubicina
<i>FLT3</i>	<i>Fms-like tyrosine kinase 3</i>
FLU	Fludarabina
FLUGA	Fludarabina, citarabina a dosis bajas, G-CSF
G-CSF	Factor estimulante de colonias granulocíticas
GOT o AST	Aspartato aminotransferasa

GPT o ALT	Alanino aminotransferasa
HLA	Antígeno leucocitario humano ( <i>Human leukocyte antigen</i> )
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	Hipertensión arterial
HULaFe	Hospital Universitari i Politècnic La Fe
IA	Incidencia acumulada
IC95	Intervalo de confianza del 95%
IDA	Idarubicina
<i>ITD</i>	Duplicaciones internas en tándem ( <i>Internal tandem duplication</i> )
ITK	Inhibidor de tirosinasa de FLT3
IFI	Infección fúngica invasiva
IV	Vía intravenosa
LDH	Lactato deshidrogenasa
LMA	Leucemia mieloblástica aguda
MLFS	Libre de enfermedad leucémica por morfología ( <i>morphological leukemia-free state</i> )
MO	Médula ósea
MRC	<i>Medical Research Council</i>
ms	Milisegundos
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NOS	No especificada de otra forma ( <i>Not otherwise specified</i> )
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organización mundial de la salud
ORR	Tasa de respuestas globales ( <i>Overall response rate</i> )
PETHEMA	Programa Español de Tratamientos en Hematología
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa ( <i>Polymerase chain reaction</i> )
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RC	Remisión completa
RCi	Remisión completa con recuperación incompleta
RP	Remisión parcial
R/R	Recaída o resistencia
SG	Supervivencia global



SLE	Supervivencia libre de evento
SLT	Síndrome de lisis tumoral
SMD	Síndrome mielodisplásico
SMPC	Síndrome mieloproliferativo crónico
SP	Sangre periférica
t-LMA	LMA relacionada con el tratamiento
TAC	Tomografía axial computarizada
TdP	<i>Torsade de Pointes</i>
TKD	<i>Tyrosine Kinase Domain</i>
TP	Tiempo de protrombina
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TT	Tiotepa
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activado
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo



# **1 INTRODUCCIÓN**



## 1.1 Generalidades

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una enfermedad neoplásica clonal de la célula madre hematopoyética, caracterizada por la ocupación de la médula ósea (MO) por células blásticas. Las manifestaciones clínicas se derivan de la insuficiencia medular con presencia de citopenias (anemia, leucopenia y trombopenia), y/o de la leucocitosis en sangre periférica. Las células de la LMA pueden estar también presentes en otros órganos y tejidos, pudiéndose producir fallo en esos órganos.

El diagnóstico de las LMA se realiza según la clasificación del grupo FAB (French-American-British), de acuerdo con los hallazgos en la citomorfología y técnicas histoquímicas, y según la clasificación de la OMS (World Health Organization), que define distintas entidades debidas a alteraciones citogenéticas o moleculares recurrentes reconocidas (Vardiman et al, 2008; Arber et al, 2016).

Desde hace más de 20 años se ha demostrado la importancia de las alteraciones citogenéticas en distintos estudios, observando que dichas alteraciones tienen una marcada influencia en la forma de presentación, evolución y pronóstico de la LMA. Diversos estudios han confirmado que las alteraciones citogenéticas tienen una marcada influencia en la presentación y evolución de la LMA, de tal forma que se conoce que los hallazgos en el cariotipo tienen un valor predictivo sobre las tasas de remisión completa (RC), la supervivencia libre de enfermedad, el riesgo de recaída y la supervivencia global (SG) (Grimwade et al, 1998, 2010; Slovak et al, 2000; Byrd et al, 2002), estableciendo grupos de riesgo citogenético favorable, intermedio y desfavorable.

En los últimos años se ha producido un avance muy significativo en el conocimiento biológico de la LMA. En la actualidad, el análisis molecular tanto por PCR convencional (Reacción en cadena de la polimerasa) como por Next Generation Sequencing (NGS) se ha convertido en una herramienta rutinaria en el diagnóstico de la LMA, que permiten clasificar el tipo de LMA en las distintas categorías de la OMS, y tienen valor pronóstico reconocido (Papaemmanuil et al, 2016; Döhner et al, 2017). El conocimiento sobre los factores de riesgo también se ha ampliado en los últimos años, incorporando la enfermedad medible residual (EMR) a los resultados del cariotipo y del estudio molecular. Por ello, el estudio citogenético, en forma de cariotipo o Fluorescence in situ hybridization (FISH) para las alteraciones más importantes, y el análisis de mutaciones, por PCR convencional y más recientemente por NGS, se han

convertido en una herramienta imprescindible para el manejo de la LMA. Los hallazgos al diagnóstico no sólo tienen valor pronóstico y utilidad para el seguimiento de la EMR, también tienen implicaciones terapéuticas: en los últimos años se han ido incorporando tratamientos dirigidos a dianas moleculares, el primero frente a FLT3. Actualmente, existen múltiples fármacos en desarrollo frente a FLT3 y otras dianas como IDH, NPM1, MLL.

### **1.1.1 Aspectos epidemiológicos en la LMA**

La LMA se considera una enfermedad relativamente infrecuente, con una incidencia estimada de 3-5 casos/100.000 habitantes (4,3 casos/100.000 habitantes en Estados Unidos), y la mediana de edad de presentación está en torno a los 65 años (Shallis et al, 2019).

Los pacientes con LMA mayores de 60-65 años, que suponen aproximadamente la mitad de todos los pacientes diagnosticados con LMA, tienen con mayor frecuencia comorbilidades y peor estado general (ECOG) al diagnóstico. En una amplia serie de pacientes mayores de 60 años analizada por el grupo PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) un 30% de los pacientes tenían una LMA secundaria (Martínez-Cuadrón et al, 2020), ya bien a síndrome mielodisplásico (SMD) o síndrome mieloproliferativo (SMPC) previo, o a una neoplasia previa tratada con quimioterapia y/o radioterapia (t-LMA).

### **1.1.2 Presentación clínica de la LMA**

Los síntomas comunes a todas las LMA pueden venir derivados de las citopenias ocasionadas por la ocupación de la médula ósea por las células blásticas: síndrome anémico (pudiendo ocasionarse angina hemodinámica en algunos pacientes), infecciones debido a la neutropenia: fiebre neutropénica sin foco o con foco clínico establecido, hemorragias de distinto grado debido a la trombopenia: desde petequias cutáneas a hemorragias potencialmente mortales. Los síntomas iniciales de la LMA pueden ser inespecíficos y comunes a otras enfermedades, como fiebre, cansancio, pérdida de peso o de apetito, disnea, dolor óseo o infecciones frecuentes. Algunos pacientes con LMA también pueden tener hipertrofia gingival por la infiltración de las células leucémicas. En algunas ocasiones, el primer signo de la LMA es el desarrollo de una masa sólida leucémica, que se denomina sarcoma mieloide y es una forma de afectación extramedular.

El riesgo de hemorragia puede verse incrementado en los pacientes que presentan coagulopatía de consumo al diagnóstico, con prolongación de los tiempos

de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), disminución del fibrinógeno y aumento de dímeros-D. Aunque la tendencia a la hemorragia es más frecuente que la trombosis, la coagulopatía de la LMA también tiene esta vertiente y algunos pacientes pueden presentar trombosis al diagnóstico.

La leucocitosis en sangre periférica, que puede estar presente al diagnóstico, tiene un impacto en la mortalidad precoz, de forma que la LMA hiperleucocitaria constituye una urgencia hematológica (Stahl *et al*, 2020). Se suele acompañar de mayor coagulopatía y por tanto mayor riesgo hemorrágico. Si la leucocitosis es intensa, puede aparecer leucostasis cuyos síntomas son obnubilación, cefalea, visión borrosa o insuficiencia respiratoria entre otros. Aunque el manejo de los pacientes con LMA hiperleucocitaria sigue suscitando controversia, queda claro que se debe iniciar tratamiento lo antes posible y adoptar todas las medidas de soporte que se consideren apropiadas.

Por otro lado, el síndrome de lisis tumoral (SLT) se caracteriza por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hipocalcemia e insuficiencia renal (Coiffier *et al*, 2010; Montesinos *et al*, 2008; Mato *et al*, 2006). Esas alteraciones pueden ser analíticas (SLT de laboratorio) o bien tener repercusiones clínicas (SLT clínico) como oliguria o necesidad de terapia renal sustitutiva, alteraciones electrocardiográficas por hiperpotasemia o arritmias cardíacas, crisis convulsivas o tetania. En cualquiera de los dos casos, el SLT puede estar establecido ya al diagnóstico espontáneamente, o más frecuentemente aparecer tras el inicio de la quimioterapia de inducción.

### 1.1.3 Tratamiento de la LMA

Como se ha expuesto previamente, la caracterización biológica de la enfermedad es fundamental a la hora de realizar una estimación pronóstica que permita adaptar el tratamiento en función del riesgo de recidiva que presente el paciente. En los pacientes jóvenes (menores de 65-70 años) candidatos a quimioterapia, el tratamiento consiste en un primer ciclo de inducción a la remisión, seguido de ciclos de consolidación y/o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en función del riesgo de recaída y disponibilidad de donante (Döhner *et al*, 2017). El esquema de inducción utilizado con mayor frecuencia consiste en la combinación de antraciclinas con citarabina, siendo la más utilizada en España la idarubicina. En caso de alcanzar RC, el tratamiento continúa con ciclos sucesivos de consolidación, pudiendo ser estos de nuevo idarubicina con citarabina (en esquemas más antiguos también citarabina con mitoxantrona), o bien citarabina a dosis altas o

intermedias. En los pacientes de riesgo favorable o intermedio, dentro del tratamiento puede contemplarse la posibilidad de realizar un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ATSP). En los pacientes de riesgo alto por alteraciones citogenéticas o moleculares, o bien por detección de EMR, y o de riesgo intermedio con donante apropiado, se contempla generalmente la realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) tras el primer o segundo ciclo de consolidación.

En los últimos años, el mayor conocimiento de las alteraciones moleculares y genéticas que subyacen en la patogenia de la LMA ha establecido la base para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas. Entre las mutaciones que han sido objeto de una mayor investigación están las mutaciones activadoras *Fms-like tyrosine kinase 3* (*FLT3*), que ocurren aproximadamente en el 30% de los pacientes con LMA. La mayoría corresponden a duplicaciones internas en tándem (*FLT3*-ITD, 25%), o en menor frecuencia a mutaciones puntuales en el dominio tirosincinasa (*FLT3*-TKD, 10%) (Larrosa-Garcia & Baer, 2017; Dayer *et al*, 2019). Recientemente, se han desarrollado fármacos dirigidos a esta mutación: los inhibidores de tirosincinasa de FLT3 (ITK) (Lim *et al*, 2017; Smith *et al*, 2012). Midostaurina es uno de los primeros inhibidores que se desarrolló, y demostró un beneficio de SG en LMA con mutación de *FLT3* en primera línea en combinación con quimioterapia intensiva (Stone *et al*, 2017). Este fármaco, ya aprobado, se ha incorporado al tratamiento de primera línea en los pacientes con LMA y mutación de *FLT3*, en combinación con la quimioterapia intensiva ya mencionada anteriormente.

Gemtuzumab ozogamizina es otro fármaco que se ha sumado en los últimos años al arsenal terapéutico para el tratamiento de la LMA. Demostró mejoría de la SG en un ensayo clínico y en un metaanálisis que reunía datos de varios grupos cooperativos (Hills *et al*, 2014; Castaigne *et al*, 2012). Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo no se observó beneficio, siendo este mayor en el grupo de pacientes de bajo riesgo con LMA “*core-binding factor*” (CBF), con reordenamientos de *RUNX1/RUNX1T1* y *CBFB/MYH1*. Es en este grupo de pacientes donde su uso está recomendado en España, en combinación con la quimioterapia intensiva.

Sin embargo, a pesar de los avances en las estrategias terapéuticas y en el tratamiento de soporte de los pacientes, muchos siguen siendo resistentes a la terapia de inducción o presentan una recaída tras haber alcanzado una RC, con una SG a largo plazo inferior al 50% en pacientes candidatos a quimioterapia intensiva (Döhner *et al*, 2010, 2017; Burnett *et al*, 2013). Aunque el pronóstico de los pacientes con LMA en recaída o resistencia (LMA R/R) es desfavorable, algunos de ellos pueden alcanzar



una remisión con un tratamiento de rescate con el objetivo de realizar un alo-TPH (Megías-Vericat *et al*, 2018; Bergua *et al*, 2016) posteriormente.

Por otro lado, la mediana de edad de diagnóstico de la LMA se encuentra entre los 60 y 70 años, por lo que una gran proporción de los pacientes (especialmente a partir de 70-75 años) no son candidatos para recibir tratamientos con quimioterapia intensiva y reciben esquemas de baja intensidad, basados en citarabina a bajas dosis o fármacos hipometilantes como azacitidina o decitabina (Dombret *et al*, 2015; Martínez-Cuadrón *et al*, 2020). Estos esquemas generalmente no tienen una intención curativa, aunque hasta un 20% de los pacientes pueden alcanzar RC. En estos pacientes, la mediana de supervivencia es inferior a 10 meses y existe escasa información acerca de los resultados de la LMA R/R en esa población.

Además de los inhibidores de FLT3, se están desarrollando fármacos dirigidos a otras dianas moleculares específicas de algunas LMA, como los inhibidores de IDH (Alfayez & DiNardo, 2019) entre otros, o bien dirigidas a otras proteínas cuya expresión está alterada en las células neoplásicas, como los inhibidores de bcl-2 (DiNardo *et al*, 2020). Estos tratamientos se han explorado tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia y son sujeto de investigación en los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico o R/R. Debido al pronóstico desfavorable de la LMA y la posibilidad de ofrecer a los pacientes estas terapias dirigidas, en las guías europeas de diagnóstico y manejo de la LMA se recomienda su inclusión en ensayos clínicos siempre que sea posible (Döhner *et al*, 2017). Del mismo modo, el grupo PETHEMA también elabora las guías clínicas para el tratamiento de los distintos tipos de LMA que se aplican en nuestra institución.

#### **1.1.4 Toxicidad en la LMA**

Debido a la propia enfermedad y como consecuencia de los tratamientos recibidos, los pacientes pueden desarrollar una gran variedad de complicaciones, en ocasiones exacerbadas por una situación basal patológica ya presente en el momento del diagnóstico. De hecho, la mortalidad durante el tratamiento es superior en los pacientes mayores, quienes presentan más frecuentemente comorbilidades que condicionan una peor evolución posterior. Diversos estudios han abordado los factores que predicen una mayor mortalidad en inducción en pacientes tratados con quimioterapia intensiva. Además de la edad, la leucocitosis (intrínseca a cada LMA), un peor estado general, una creatinina basal anormal, la hiperbilirrubinemia, la hipoalbuminemia se han descrito como factores que condicionan mayor mortalidad en inducción (Valcárcel *et al*, 2012; Estey *et al*, 1989; Walter & Estey, 2020). Entre las

causas de mortalidad en inducción, las infecciones constituyen la primera causa de muerte durante el ciclo de inducción, seguido de hemorragias, isquemia o fallo de órganos vitales, como el corazón, riñones o hígado.

Debido a esa mayor toxicidad de la inducción entre otros motivos, a los pacientes más frágiles por edad, comorbilidades o estado general basal, se les suele ofrecer tratamientos más atenuados. Antes del advenimiento de los fármacos hipometilantes, la tendencia era ajustar la dosis de los fármacos administrados en inducción: por ejemplo, idarubicina a 8 o 10 mg/m<sup>2</sup>, o esquemas de dos días de idarubicina y cinco de citarabina (2+5 en vez del clásico 3+7). Desde que el uso de azacitidina y decitabina se ha generalizado, su uso se ha ido imponiendo en esos pacientes. En esos pacientes tratados con hipometilantes, la leucocitosis y el estado general también se han descrito como factores pronóstico de muerte precoz (Ramos *et al*, 2019).

Desde hace más de 4 décadas, las antraciclinas son una parte estructural del tratamiento de la LMA en los pacientes candidatos a recibir quimioterapia intensiva (von Hoff *et al*, 1979), por lo que su toxicidad cardíaca es bien conocida. Las moléculas de pequeño tamaño y los tratamientos dirigidos a diana molecular se contemplan como una oportunidad para mejorar los resultados de los esquemas de tratamiento actuales sin incrementar excesivamente la toxicidad. Sin embargo, no están exentos de toxicidad: hematológica, hepática y cardiológica (como se describirá en los apartados siguientes) entre otras. Por otro lado, su metabolismo, generalmente a través de diversos citocromos hepáticos, puede dar lugar a interacciones medicamentosas que se deben tener en cuenta.

Por tanto, los pacientes con LMA reciben diversos fármacos con potencial cardiotóxico para el tratamiento y/o soporte de su enfermedad. Sin embargo, la incidencia de morbilidad y mortalidad por eventos cardíacos no está bien establecida en la LMA en la práctica habitual. Asimismo, cabe recordar que estos eventos cardíacos también pueden manifestarse en pacientes con enfermedades cardíacas previas, junto a otras complicaciones o ser debidos a otras medicaciones concomitantes, no necesariamente desencadenados por los fármacos antineoplásicos administrados.

El análisis de los eventos cardíacos en el curso evolutivo de los pacientes con LMA es el objeto de la presente Tesis doctoral.

## 1.2 Toxicidad y complicaciones cardíacas en la LMA

La propia LMA puede acompañarse de eventos cardíacos, incluso desde el diagnóstico. La anemia puede condicionar la aparición de angina hemodinámica y, aunque la coagulopatía de la LMA suele manifestarse con mayor frecuencia que la hemorragia, también puede haber tendencia a fenómenos tromboisquémicos (Martínez-Cuadrón *et al*, 2020). Por otro lado, el SLT conlleva alteraciones hidroelectrolíticas que pueden acompañarse de arritmias cardíacas (como parte del SLT clínico). Los pacientes con LMA precisan transfusiones frecuentes e hidratación como parte de la terapia de soporte y, si el balance no está equilibrado, puede dar lugar a sobrecarga hídrica, con clínica de insuficiencia cardíaca y edema pulmonar cardiogénico. Otras alteraciones cardíacas, como la fibrilación auricular, presentan una mayor frecuencia en la población con cáncer que en la población general (Albini *et al*, 2010), probablemente debido a mayor inflamación sistémica, y es posible que también ocurra en la LMA.

Como se ha mencionado anteriormente, hace mucho tiempo que se conoce la toxicidad cardíaca de distintos fármacos utilizados como parte del esquema de quimioterapia, especialmente las antraciclinas. Sin embargo, la gran mayoría de estudios publicados incluyen pacientes con neoplasia sólida, especialmente de mama, centrándose en los largos supervivientes. La cardiotoxicidad se define de forma imprecisa como “toxicidad que afecta al corazón”. Esta toxicidad puede desarrollarse de forma aguda, subaguda o crónica (Albini *et al*, 2010):

- La formas aguda y subaguda pueden aparecer desde el inicio del tratamiento hasta 2 semanas tras su finalización, y se caracterizan por: cambios en el intervalo QT o en la repolarización en el electrocardiograma (ECG), arritmias ventriculares o supraventriculares, síndrome coronario agudo, y síndromes tipo pericarditis o miocarditis.
- La forma crónica puede aparecer de forma temprana, en el año siguiente al fin del tratamiento, o tardía, más de un año tras la quimioterapia. El signo más frecuente es la disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo, inicialmente asintomática, que conduce a miocardiopatía congestiva y, en ocasiones, puede causar la muerte.

Los mecanismos por los que ocurre la cardiotoxicidad son varios (Pai & Nahata, 2000): 1) daño directo de los cardiomiocitos, o inflamación pericárdica; 2) afectación de la coagulación, promoviendo eventos tromboembólicos e isquémicos, mediante daño al endotelio; 3) aparición de hipertensión arterial (HTA) que ocasiona

hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca a largo plazo; 4) la aparición de fibrilación auricular puede ser exacerbada por los tratamientos oncológicos (por ejemplo, ibrutinib).

Por otro lado, algunos fármacos ocasionan una disminución de la función cardíaca progresivamente, mientras que en otros casos se produce una alteración de la función de forma transitoria, que se recupera posteriormente (Zamorano *et al*, 2016).

Además de las alteraciones de la función cardíaca y de la actividad eléctrica del corazón (en forma de arritmia, prolongación del intervalo QT o alteraciones de la repolarización), también pueden producirse isquemia miocárdica. Un estudio de registro de la actividad hospitalaria en Estados Unidos mostró que los pacientes con leucemia aguda tenían mayor incidencia de isquemia miocárdica y de mortalidad y, con menor frecuencia, eran sometidos a coronariografías (Mohamed *et al*, 2020).

De este modo, los eventos cardíacos podrían englobarse en las siguientes categorías:

- Alteración de la función, que pueden acompañarse de insuficiencia cardíaca congestiva. La mayoría de los trabajos se refieren a ello cuando analizan la cardiotoxicidad tardía, en largos supervivientes de neoplasias de órgano sólido, en series pediátricas y en pacientes con enfermedades hematológicas. Las antraciclinas son el ejemplo por excelencia de este tipo de cardiotoxicidad.
- La prolongación del intervalo QT en el ECG es un problema frecuentemente asociado a los fármacos antineoplásicos utilizados, sobre todo con los más recientes.
- Arritmias cardíacas, tanto auriculares (la fibrilación auricular es la más frecuente), como ventriculares.
- Isquemia miocárdica y fenómenos tromboisquémicos.
- Otros, tales como el derrame pericárdico, la pericarditis, miocarditis, hipertensión arterial.

A lo largo de los apartados siguientes se expondrá la información más relevante ya conocida respecto a la toxicidad de los fármacos anti-leucémicos y otras medicaciones utilizadas en la LMA.

## 1.3 Fármacos con potencial cardiotoxico utilizados en la LMA

### 1.3.1 Antraciclinas

Las antraciclinas son parte esencial del tratamiento de los pacientes con LMA candidatos a recibir quimioterapia intensiva, como parte de la inducción y consolidación, o como parte del tratamiento de rescate estándar. Además, hasta el 7% de las LMA se consideran relacionadas con la terapia (t-LMA) y, con frecuencia, se han utilizado antraciclinas como parte del tratamiento de la neoplasia previa (Martínez-Cuadrón *et al*, 2022).

Las antraciclinas son antibióticos citostáticos y existen cuatro tipos: epirubicina, doxorubicina (o adriamicina), daunorubicina e idarubicina. Las primeras en utilizarse en la práctica clínica fueron doxorubicina y daunorubicina. La idarubicina es un derivado de la daunorubicina más lipofílico (McGowan *et al*, 2017), y es el más utilizado actualmente en el ámbito del tratamiento de la LMA en nuestro país. Mitoxantrona es un agente antracenodionioico inhibidor de la topoisomerasa II que también puede ser causante de cardiotoxicidad, relacionado con la familia de las antraciclinas.

Se conoce que las antraciclinas tienen potencial cardiotoxico desde hace más de 40 años. En 1979 se reportó ya una incidencia de 2,2% de cardiotoxicidad en relación con doxorubicina, con mayor incidencia a mayor dosis acumulada, aunque posiblemente fue infraestimada (von Hoff *et al*, 1979). Posteriormente, en otro estudio retrospectivo con 630 pacientes diagnosticados de neoplasia de mama y pulmón, que recibieron esquemas de tratamiento que incluían doxorubicina, se observó una incidencia de cardiotoxicidad de hasta 26% con dosis acumuladas de 550 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina (Swain *et al*, 2003), muy superior a la de la publicación previa.

El mecanismo de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas no está completamente establecido (McGowan *et al*, 2017) y, probablemente, sea multifactorial. Por un lado, se conoce que afectan a los ciclos de Reducción-Oxidación (Redox), produciendo acúmulo de aniones superóxido en los miocitos. El aumento de hierro libre también aumentaría el nivel de radicales libres, produciendo disfunción mitocondrial. Por el otro, la unión de la doxorubicina a la topoisomerasa 2β aumenta la disfunción mitocondrial. Otros mecanismos en investigación son la disrupción de la neuregulina-ErbB, necesaria para la supervivencia de los cardiomiocitos, o la disminución de las células progenitoras cardíacas c-kit positivas, que tendría un papel

relevante en el desarrollo de la cardiotoxicidad tardía en los largos supervivientes de la población pediátrica.

La toxicidad cardíaca puede ser subclínica. Generalmente se define como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) asintomática, superior al 10% respecto al basal o inferior al 50% (Hequet *et al*, 2004). Se han propuesto marcadores biológicos para la detección precoz de la cardiotoxicidad, como sería el caso de las troponinas (Pudil *et al*, 2020). También se ha observado que las troponinas aumentan entre el 21-40% de los pacientes tratados con antraciclinas (Auner *et al*, 2003), debido a la apoptosis de las células miocárdicas y a la degradación de las fibrillas musculares, y un mayor incremento de troponinas predeciría en los pacientes el desarrollo de mayor cardiotoxicidad con disminución de la FEVI y desarrollo de insuficiencia cardíaca clínica.

En cuanto a los pacientes hematológicos, en un estudio que incluyó más de 5.000 pacientes con distintas neoplasias, se observó que los pacientes con enfermedades hematológicas desarrollaron más frecuentemente eventos de insuficiencia cardíaca que los pacientes con neoplasia de mama (4,2% frente a 0,7%) (Wang *et al*, 2015). La edad avanzada y una FEVI menor también fueron predictores de la aparición de insuficiencia cardíaca. Un estudio más reciente que incluyó únicamente pacientes con leucemia aguda, tanto mieloblástica como linfoblástica, mostró una incidencia de insuficiencia cardíaca del 9% y estableció un score predictivo que incluía datos del ecocardiograma basal, edad, dosis de antraciclinas recibida, enfermedad cardíaca previa y diagnóstico de LMA (Kang *et al*, 2019).

Dado que el seguimiento es más estrecho en población pediátrica, la cardiotoxicidad ha sido objeto de estudio en profundidad por los oncólogos y hematólogos que tratan a estos pacientes. En un estudio prospectivo en 185 pacientes pediátricos con LMA, 23 (12,4%) de los pacientes desarrollaron cardiotoxicidad subclínica con disminución de FEVI y 6 de ellos requirieron tratamiento cardiológico (Barlogis *et al*, 2015). Se observó una mayor incidencia de cardiotoxicidad en los pacientes que sufrieron una recaída de la LMA y con dosis acumuladas de doxorubicina superiores a 460 mg/m<sup>2</sup>. Otro estudio realizado en una serie de 1.022 pacientes pediátricos con LMA, pero que incluía pacientes hasta 30 años, mostró una incidencia acumulada de cardiotoxicidad de 12% a los 5 años (Getz *et al*, 2019). A diferencia de la mayoría de los estudios publicados, este trabajo se centró también en el periodo de tratamiento y no solo en el seguimiento a largo plazo, mostrando que el 71% de los eventos ocurrieron por primera vez durante el periodo de tratamiento. Como factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad, hallaron la raza negra y

la presencia de infección con bacteriemia. Además, la presencia de cardiotoxicidad se acompañó de una disminución de la SG y la supervivencia libre de evento (SLE).

Las publicaciones realizadas en pacientes adultos con LMA son escasas. El estudio clásico de Anderlini y colaboradores, que incluyó 115 pacientes con LMA y SMD, mostró una incidencia de cardiomiopatía clínica del 5%, con una incidencia de disminución de FEVI asintomática del 18% (Anderlini *et al*, 1995). Más recientemente, un estudio retrospectivo con 97 pacientes con LMA presentó una incidencia de 25,8% de cardiotoxicidad subclínica (disminución de FEVI) y un 18,6% de insuficiencia cardíaca clínica al año de inicio de tratamiento (Mort *et al*, 2020), es decir, con menores dosis y latencia que en pacientes de tumores sólidos.

A continuación, se exponen las características de la toxicidad cardíaca de los fármacos utilizados en nuestro ámbito:

- Idarubicina: además de efectos tardíos, también se han descrito eventos cardíacos precoces, como taquicardia sinusal y anomalías electrocardiográficas como alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T, y también subagudos como pericarditis y miocarditis. El desarrollo de cardiomiopatía y de insuficiencia cardíaca congestiva son los efectos tardíos más significativos. La idarubicina es el fármaco que está recomendado en las guías PETHEMA desde el año 2007 para pacientes candidatos a recibir quimioterapia intensiva, tanto en primera línea como en recaída/resistencia.
- Daunorubicina: ha existido controversia en la dosis más adecuada de daunorubicina y distintos ensayos ha comparado las dosis de 45, 60 y 90 mg/m<sup>2</sup>. Esta última dosis no mostró beneficios en eficacia y sí mayor toxicidad, por lo que habitualmente la dosis utilizada es la de 60 mg/m<sup>2</sup> (Fernandez *et al*, 2009). Al igual que la idarubicina, puede tener efectos agudos como arritmias supraventriculares (taquicardia sinusal, extrasístoles y bloqueo auriculoventricular) y/o anomalías electrocardiográficas inespecíficas (alteraciones en la onda ST, bajo voltaje del complejo QRS, ondas T). Se han notificado también casos de angina, infarto de miocardio, fibrosis endomiocárdica y pericarditis o miocarditis. En cuanto a los efectos tardíos, se puede desarrollar cardiomiopatía congestiva que puede aparecer algunas veces durante el tratamiento y, más frecuentemente, varios meses o años después de completar el tratamiento, con insuficiencia cardíaca global que ocasionalmente puede ser mortal por insuficiencia cardíaca aguda. La daunorubicina no es parte del tratamiento recomendado

para la LMA del grupo PETHEMA desde el 2007, pero algunos ensayos clínicos internacionales la incluyen como parte del tratamiento.

- Mitoxantrona: también puede producir toxicidad miocárdica, pudiendo ocasionar incluso insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente irreversible y mortal. Puede aparecer durante el tratamiento con el fármaco o posteriormente al fin del tratamiento: meses o hasta años después de finalizarlo, y el riesgo aumenta con la dosis acumulada, en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, con radioterapia u otros fármacos cardiotóxicos concomitantes (o recientemente) y en pacientes tratados previamente con otras antraciclinas. Asimismo pueden aparecer arritmias y miocarditis de forma aguda. Mitoxantrona era parte del tratamiento de consolidación de los esquemas recomendados por el grupo PETHEMA antes de 2007.
- CPX-351, aprobado recientemente, es una formulación liposomal de citarabina y daunorubicina a una concentración 5:1 molar (Lancet *et al*, 2021). Está indicado actualmente para pacientes con LMA relacionada con el tratamiento y cambios relacionados con mielodisplasia. En los ensayos clínicos realizados, se han observado casos de prolongación de intervalo QT y de disminución de la función cardíaca, pero existe escasa información a más largo plazo (Lin *et al*, 2019).

### **1.3.2 Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT en el electrocardiograma**

El intervalo QT registrado en el ECG refleja la duración de la actividad ventricular y su recuperación. Su prolongación se debe a alteraciones en la repolarización. Se han desarrollado varias fórmulas para mejorar la precisión de en la medición de dicho intervalo, como son Framingham, Hodges, Balzett, Fredericia. Estas dos últimas son las más utilizadas en la práctica clínica. Sin embargo, en caso de bradicardia o taquicardia, la duración del intervalo puede ser infra o sobrestimada, por lo que se prefiere el uso de la fórmula de Fredericia. La prolongación del intervalo QT puede asociarse a un tipo de taquicardia ventricular llamada *torsade de pointes* (TdP), que puede desembocar en fibrilación ventricular con desenlace fatal (Coppola *et al*, 2018).

La clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 2017) establece para los acontecimientos adversos (CTCAE) 4 grados de prolongación del intervalo QT: grado 1, QTc 450–480 ms; grado 2, QTc 481–500 ms; grado 3 QTc > 501 ms en dos ECG



distintos; grado 4 QTc > 501 ms o aumento >60 ms del basal junto a TdP, taquicardia ventricular polimórfica o signos o síntomas de arritmia ventricular grave.

Existen numerosos factores que pueden causar prolongación del intervalo QT en los pacientes con cáncer:

- Fármacos antineoplásicos, como el trióxido de arsénico (Roboz *et al*, 2014) o muchos inhibidores de tirosinasa.
- Factores de riesgo coexistentes, como hipotiroidismo, síndromes congénitos de QT largo, disfunción ventricular.
- Tratamientos concomitantes, como antidepresivos, antieméticos, antibióticos, antipsicóticos.
- Efectos secundarios asociados al tratamiento, como deshidratación por vómitos, con alteraciones hidroelectrolíticas como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, o insuficiencia renal.

La incidencia real de la prolongación del intervalo QT en el ECG en relación con el uso de fármacos no es bien conocida en la población general (fuera de ensayos clínicos). Además, no está claro si esa prolongación puede conllevar un aumento de toxicidad cardíaca o mortalidad durante el tratamiento para la LMA. Los pacientes con LMA reciben habitualmente fármacos que pueden prolongarlo como parte del tratamiento para la enfermedad de base o bien como profilaxis y soporte, como se detalla a continuación (en este enlace hay una lista extensa de todos los fármacos comercializados que pueden prolongar dicho intervalo: <https://www.crediblemeds.org>) (CredibleMeds: QTdrugs List, 2022).

El riesgo de prolongación de intervalo QT asociado a esos fármacos se divide en las siguientes categorías:

- Fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT y/o causar TdP: esos fármacos prolongan el intervalo QT y se han relacionado claramente con un riesgo conocido de TdP (a pesar de seguir todas las recomendaciones médicas).
- Fármacos con riesgo posible de prolongar el intervalo QT y/o TdP: esos fármacos pueden causar prolongación de intervalo QT pero actualmente sin evidencia de riesgo de TdP si se toman de la forma recomendada.
- Fármacos con riesgo condicional de prolongar el intervalo QT y/o TdP: esos fármacos se asocian a TdP, pero solo bajo ciertas condiciones concomitantes a su uso (por ejemplo: hipopotasemia, exceso de dosis, interacciones con otros fármacos) o bien creando situaciones que puedan

facilitar TdP (por ejemplo: inhibiendo el metabolismo que un fármaco que pueda prolongar QT o causando alteraciones hidroelectrolíticas).

### 1.3.2.1 Inhibidores de FLT3

Las mutaciones activadoras *Fms-like tyrosine kinase 3* (*FLT3*) ocurren aproximadamente en el 30% de los pacientes con LMA. La mayoría corresponden a duplicaciones internas en tándem (*FLT3*-ITD, 25%) y, en menor frecuencia, a mutaciones puntuales en el dominio tirosinasa (*FLT3*-TKD, 10%) (Larrosa-García & Baer, 2017; Papaemmanuil *et al*, 2016; Dayer *et al*, 2019). Estas mutaciones pueden aparecer al diagnóstico y no estar presentes a la R/R, o bien, estar ausentes al diagnóstico y aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad (Krönke *et al*, 2013; Cocciardi *et al*, 2019). De hecho, hasta el 25% de los pacientes con *FLT3*-ITD al diagnóstico ya no tienen la mutación a la recaída (Krönke *et al*, 2013)(Krönke *et al*, 2013).

En los últimos años se han desarrollado fármacos dirigidos a esta mutación, los inhibidores tirosin-kinasa de FLT3 (ITK) (Lim *et al*, 2017; Smith *et al*, 2012), que se clasifican según el mecanismo de acción en tipo I (midostaurina, gilteritinib y crenolanib), dirigidos a todas las células con mutación *FLT3*, y los de tipo II (sorafenib, quizartinib y ponatinib), dirigidos a *FLT3*-ITD pero no TKD (Larrosa-García & Baer, 2017; Engen *et al*, 2014). Estos inhibidores también se dividen en TKI de primera generación, menos específicos frente a FLT3 (sorafenib, lestaurtinib, sunitinib y midostaurina), o de segunda generación, más selectivos y potentes (quizartinib, gilteritinib, crenolanib y ponatinib).

Midostaurina demostró un beneficio de SG en pacientes con LMA y mutación de *FLT3* en los que se administró en combinación con quimioterapia intensiva en un ensayo fase 3 aleatorizado en primera línea (RATIFY) (Stone *et al*, 2017). En pacientes con LMA en R/R y mutación de *FLT3*, dos fármacos han mostrado mejoría de SG frente a tratamiento convencional en ensayos clínicos fase 3: gilteritinib (ADMIRAL) (9.3 vs 5.6 meses, HR 0.64) (Perl *et al*, 2019) y quizartinib (Quantum-R) (6.2 vs 4.7 meses, HR 0.76) (Cortes *et al*, 2019), ambos en monoterapia. En estos estudios, algunos pacientes presentaron eventos cardíacos. En particular, en el ensayo Quantum-R, que comparaba quizartinib frente a otros esquemas de quimioterapia de rescate convencionales, se observó prolongación del intervalo QTcF grado 2 (480-500 ms) en 12% y grado 3 (>500 ms) en hasta 3% de los pacientes tratados con quizartinib frente a ningún paciente en la rama con quimioterapia, pero no se reportó ningún evento cardíaco grado 5 (mortal). Quizartinib no alcanzó aprobación

por la FDA (*U.S. Food and drug Administration*) para el tratamiento de la LMA en R/R. Sin embargo, ya están disponibles los primeros resultados del ensayo clínico fase 3 en primera línea en el que la combinación de quizartinib con quimioterapia intensiva ha demostrado mejoría de la SG frente a quimioterapia sola (Erba *et al*, 2022).

En cuanto a midostaurina, sorafenib y gilteritinib, los tres pueden prolongar el intervalo QT y/o causar TdP. En el caso de gilteritinib, se observó prolongación de QT en el 4,9% de los pacientes que lo recibieron, pero la prolongación grado 3 (>500 ms) fue muy infrecuente (0,4%). También se detectó edema periférico en el 24% de los pacientes (Giudice *et al*, 2020; Grela-Wojewoda *et al*, 2022). Con midostaurina también se ha reportado mayor frecuencia de HTA y derrame pericárdico. Sorafenib se asoció en los ensayos clínicos de neoplasias de órgano sólido a mayor incidencia de isquemia con respecto al brazo control (3% frente 1%) y de HTA con hasta 17 a 43% de los pacientes que la desarrollaron (Yeh & Bickford, 2009). Este inhibidor de FLT3 se ha utilizado en algunos pacientes con LMA de alto riesgo o resistente/refractaria, habitualmente tras alo-TPH.

### **1.3.2.2 Nuevos fármacos antineoplásicos en la LMA**

Ivosidenib es un inhibidor de IDH1 que ha demostrado mejoría de la SG en combinación con azacitidina frente a azacitidina en pacientes con LMA y mutación de *IDH1* no candidatos a quimioterapia intensiva. En ensayos clínicos, se ha reportado prolongación del intervalo QT en hasta 24,6% de los pacientes (Montesinos *et al*, 2022), con un posible riesgo asociado de TdP. Enasidenib, un inhibidor de IDH2, también puede ocasionar prolongación del intervalo QT. En relación con este fármaco, se ha reportado un caso de miopericarditis y shock cardiogénico tras síndrome de diferenciación. Glasdegib, un fármaco inhibidor de la vía Hedgehog, también puede provocar prolongación del intervalo QT, aunque de forma infrecuente (Giudice *et al*, 2020).

### **1.3.2.3 Fármacos antifúngicos azoles**

Estos antifúngicos inhiben la enzima 14 $\alpha$ -esteroidesmetilasa, impidiendo la unión de ergosterol, y alterando la estructura y función de la pared celular del hongo. Los antifúngicos triazoles sirven para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) y su utilización como profilaxis de las IFIs en los pacientes neutropénicos está indicada en las guías asistenciales, por lo que son fármacos frecuentemente empleados en la LMA. Los primeros en ser comercializados fueron fluconazol e itraconazol, posteriormente estuvieron disponibles voriconazol,

posaconazol y más recientemente isavuconazol. Tienen un amplio espectro de actividad y se metabolizan a través del citocromo p450, por lo que se pueden producir múltiples interacciones medicamentosas que se deben tener en cuenta, especialmente con los nuevos fármacos antileucémicos. Se pueden administrar por vía oral o intravenosa.

- Fluconazol: activo frente a levaduras, pero no frente a hongos filamentosos. Es un fármaco con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT y causar TdP (CredibleMeds: QTdrugs List, 2022).
- Itraconazol: mayor espectro que fluconazol, con actividad frente a hongos filamentosos. Ha caído en desuso por absorción irregular y menor actividad que otros más recientemente comercializados. Se considera con riesgo condicional de prolongar el intervalo QT y causar TdP.
- Voriconazol: activo frente a hongos filamentosos y levaduras, aunque no frente a mucorales. Está recomendado para el tratamiento de las aspergilosis. Además de otros efectos secundarios como transaminitis y alteraciones visuales, también se han descrito alteraciones del ritmo cardíaco. Se considera con riesgo condicional de prolongar el intervalo QT y causar TdP.
- Posaconazol: está indicado tanto como profilaxis como tratamiento de rescate de candidiasis e infecciones por hongos filamentosos, incluyendo mucorales. Además de otros efectos secundarios como gastrointestinales, también se han descrito alteraciones del ritmo cardíaco. Se considera con riesgo condicional de prolongar el intervalo QT y causar TdP.
- Isavuconazol: está indicado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Aunque no tiene indicación como profilaxis, en algunos centros se está administrando en pacientes en los que están contraindicados posaconazol o voriconazol. A diferencia del resto de azoles, acorta el intervalo QT y tiene menos interacciones medicamentosas.

#### **1.3.2.4 Otros fármacos utilizados como soporte en la LMA**

Los antibióticos quinolonas se utilizan habitualmente en los pacientes con LMA como profilaxis de infecciones bacterianas, tanto en pacientes jóvenes durante la fase de aplasia post-quimioterapia, como en pacientes mayores si presentan neutropenia durante el tratamiento de baja intensidad, o incluso si solo llevan soporte. Los más

utilizados en nuestro ámbito son el ciprofloxacino y el levofloxacino, ambos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT y causar TdP (CredibleMeds: QTdrugs List, 2022).

Los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> también se utilizan ampliamente para la profilaxis antiemética relacionada con la quimioterapia y para el tratamiento de los vómitos asociados a esta. Los más frecuentemente utilizados son ondansetrón, con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT y causar TdP, y granisetron, con riesgo posible de prolongar el intervalo QT y causar TdP.

Por otro lado, los pacientes con LMA, especialmente los de edad avanzada en los que la polimedicación suele ser más frecuente, pueden recibir otros muchos fármacos que potencialmente pueden prolongar el intervalo QT.

Además de las moléculas anteriores, en el tratamiento de los pacientes con LMA se utilizan otros fármacos que, aunque no prolongan por sí mismos el intervalo QT, suelen ocasionar alteraciones hidroelectrolíticas significativas. Estos trastornos, pueden conllevar disfunciones en la repolarización y en el intervalo QT, e incluso, arritmias. Dos ejemplos de estos fármacos son la anfotericina B liposomal, que se utiliza para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas, o el foscarnet, que se utiliza para el tratamiento de la infección por citomegalovirus (CMV) en el contexto del post-trasplante.

### **1.3.3 Otros fármacos con potenciales efectos cardiotóxicos utilizados en la LMA**

La radioterapia aplicada a mediastino y campos que incluyen corazón puede afectar a la función cardíaca y aumenta la toxicidad de las antraciclinas. Su uso en la LMA es excepcional, reservándose para los pacientes con enfermedad extramedular, si no remitiese con la quimioterapia convencional.

La ciclofosfamida es un agente alquilante en el que también se ha descrito cardiotoxicidad, desde derrame pericárdico asintomático a insuficiencia cardíaca y miopericarditis (Henriksen, 2018; Zamorano *et al*, 2016). Se emplea como parte de algunos esquemas de acondicionamiento en el trasplante hematopoyético y como profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR), pero está en desuso en nuestro ámbito su utilización en el acondicionamiento.

Gemtuzumab ozogamicina, utilizado en España como parte del tratamiento de la LMA CBF, se ha visto asociado a HTA hasta en 17,3% de los pacientes, y a taquicardia sinusal y alteraciones inespecíficas del segmento ST en el ECG (Giudice *et al*, 2020).

En cuanto a los hipometilantes, se ha observado en algunas series de pacientes con SMD incidencia de hasta 25% de insuficiencia cardíaca, con mayor

incidencia en los pacientes con requerimientos transfusionales y con enfermedad cardíaca previa (Kambara *et al*, 2019).

El busulfan, empleado como parte de los esquemas de acondicionamiento, también se ha visto asociado a taponamiento cardíaco y fibrosis endomiocárdica (Bovelli *et al*, 2010).

Venetoclax es un inhibidor de bcl-2 que ha demostrado mejoría de la supervivencia global en combinación con azacitidina frente a azacitidina sola en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva (DiNardo *et al*, 2020). En el ensayo VIALE-A, 15% de los pacientes tratados con la combinación presentaron 15% de fibrilación auricular frente a 1% del brazo control. En un estudio retrospectivo que incluyó 170 pacientes de la vida real tratados con venetoclax y azacitidina y decitabina, 20% de los pacientes presentaron un evento cardíaco, que ocurrieron en su mayoría de forma precoz durante el tratamiento (41% durante ciclo 1, 26% durante ciclo 2). El tipo de evento más frecuente fue la disminución de FEVI sintomática (21% de los eventos), seguido de fibrilación auricular (17%) y de elevación asintomática de troponinas (15%). En el 27% de los pacientes el evento contribuyó a la muerte (Johnson *et al*, 2021).

Los corticoides, especialmente a dosis altas, pueden producir HTA, y también se ha visto que podrían inducir la aparición de fibrilación auricular. Los corticoides se utilizan en la LMA como tratamiento de algunas complicaciones inflamatorias (por ejemplo, síndrome de Sweet), o bien para el tratamiento de la EICR en el contexto del post-trasplante alogénico.

## 1.4 Justificación del proyecto

La incidencia de morbilidad y mortalidad cardíaca en la población con LMA no es bien conocida. Los pacientes con LMA reciben medicamentos potencialmente cardiotóxicos como antraciclinas y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, como inhibidores de FLT3 o azoles. Por otro lado, los eventos cardíacos pueden surgir en pacientes con enfermedades cardíacas previas o debido a la cardiotoxicidad de la quimioterapia y demás medicamentos concomitantes. Hasta el momento, ningún estudio previo ha mostrado una visión global de los problemas cardíacos en una serie de pacientes no seleccionados con LMA.

Este estudio ha sido diseñado para estimar la incidencia de eventos cardíacos mortales (por ejemplo, muerte cardíaca súbita o muerte por causas cardíacas) y no

mortales en una serie amplia de pacientes no seleccionados con LMA recién diagnosticados o con LMA en R/R en una sola institución española. El servicio de Hematología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe es centro de referencia para la LMA en la Comunidad Valenciana y provincias adyacentes. Asimismo, esta investigación también arrojará luz sobre la incidencia de algunos eventos cardíacos concretos que han sido objeto de preocupación por parte de las autoridades sanitarias a la hora de aprobar nuevos fármacos, como por ejemplo la prolongación del intervalo QT en el ECG en algunos ensayos clínicos.

Además, el estudio tiene como objetivo secundario identificar los factores de riesgo (p. ej., enfermedades cardiovasculares preexistentes, quimioterapia, etc.) asociados con el aumento de las tasas de eventos cardíacos mortales o potencialmente mortales en pacientes con LMA. La presente tesis doctoral también recoge los resultados sobre la incidencia en la práctica clínica habitual de los eventos cardíacos y su evolución en pacientes con LMA.





## **2 HIPÓTESIS**



La incidencia de eventos cardíacos, tanto mortales como no mortales, es desconocida en los pacientes adultos con LMA. En el tratamiento de los pacientes con LMA se utilizan de forma habitual múltiples fármacos con potencial cardiotoxicidad, pero estos eventos también pueden surgir a partir de antecedentes cardíacos previos. El conocimiento de la incidencia de eventos cardíacos, mortales y no mortales, así como de los distintos tipos de eventos cardíacos y de los factores de riesgo para su desarrollo en los pacientes adultos con LMA en nuestro entorno, podría ayudar a identificar a aquellos con una especial predisposición al desarrollo de estas complicaciones. Este estudio arrojaría luz sobre la incidencia y desenlace de eventos cardíacos en una cohorte de pacientes con LMA no seleccionados y podría ayudar a implementar cambios en la estrategia terapéutica para reducir la morbilidad y mortalidad.



### **3 OBJETIVOS**



El objetivo de esta tesis es describir los eventos cardíacos en pacientes con LMA tratados en nuestro centro. Adicionalmente, el estudio incluyó pacientes diagnosticados originalmente en otro centro y remitidos al Hospital Universitari i Politècnic La Fe (HULaFe) para tratamiento de rescate en segunda o tercera líneas (2L y 3L). Los pacientes remitidos al HULaFe para 2L y 3L, junto a los diagnosticados originalmente en HULaFe y que recibieron 2L o 3L constituyeron las cohortes de 2L y 3L. Se describen a continuación los objetivos concretos.

El objetivo principal es evaluar la incidencia de eventos cardíacos mortales en pacientes con LMA desde la fecha del diagnóstico en nuestro centro (HULaFe) hasta la fecha de último seguimiento (cohorte global).

Los objetivos secundarios son:

- Describir la incidencia general de eventos cardíacos no mortales en pacientes con LMA desde la fecha del diagnóstico en HULaFe hasta el último seguimiento, así como clasificar todos los eventos cardíacos significativos observados en distintas categorías (prolongación del intervalo QT, arritmias, eventos cardioisquémicos, eventos de insuficiencia cardíaca).
- Establecer factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos mortales y no mortales en pacientes con LMA desde la fecha del diagnóstico en HULaFe hasta el último seguimiento.
- Determinar la incidencia general de eventos cardíacos mortales y no mortales en todos los pacientes con LMA desde la fecha del diagnóstico en HULaFe hasta el último seguimiento o la fecha de primera R/R durante el período de primera línea.
- Establecer factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos mortales y no mortales desde la fecha del diagnóstico en HULaFe hasta el último seguimiento o la fecha de primera R/R durante el período de primera línea.
- Describir las tasas de respuesta (RC, RCi) y los resultados a largo plazo (supervivencia global, supervivencia libre de eventos) en pacientes con o sin eventos cardíacos en la corte global.
- Describir la incidencia general de eventos cardíacos mortales y no mortales en pacientes con LMA desde la fecha de primera R/R en HULaFe hasta el último seguimiento o la fecha de segunda R/R.
- Establecer factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos mortales y no mortales en pacientes con LMA desde la fecha de primera R/R en

HULaFe hasta el último seguimiento o la fecha de segunda R/R.

- Describir la incidencia general de eventos cardíacos mortales y no mortales en pacientes con LMA desde la fecha de segunda R/R en HULaFe hasta el último seguimiento.
- Establecer factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos mortales y no mortales en pacientes con LMA desde la fecha de segunda R/R en HULaFe hasta el último seguimiento.



## **4 MATERIAL Y MÉTODOS**



## 4.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional en el que se ha realizado una revisión retrospectiva y sistemática de las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de LMA o tratados en el servicio de Hematología del HULaFe en Valencia (España) entre el 1 de enero de 2011 hasta el 30 de junio de 2020.

## 4.2 Pacientes

Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva y sin selección a partir del registro epidemiológico de LMA del grupo PETHEMA. Este registro epidemiológico ha sido aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y el correspondiente Comité Ético de Investigación Biomédica del HULaFe (NCT02607059). El consentimiento informado de los pacientes participantes se obtuvo según se establece en la declaración de Helsinki.

Los criterios de elegibilidad fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión:
  - Edad del paciente  $\geq 18$  años en el momento de inclusión en el estudio.
  - Diagnóstico de LMA según la clasificación de la OMS 2008 (Vardiman *et al*, 2008).
  - Pacientes que cumplan cualquiera de los siguientes dos criterios:
    - Diagnóstico entre el 1 de enero de 2011 al 30 de junio de 2020 en HULaFe.
    - Recaída o resistencia y posterior tratamiento recibido en HULaFe entre el 1 de enero de 2011 al 30 de junio de 2020.
- Criterios de exclusión:
  - Edad  $< 18$  años en el momento de inclusión en el estudio.
  - Código FAB de M3 (leucemia promielocítica aguda).

### 4.2.1 Cohortes de análisis

Se planificaron distintas cohortes según la línea de tratamiento en el que se encontraba cada paciente, aplicando los siguientes criterios de inclusión adicionales a

la población de estudio:

- Cohorte de estudio global: pacientes diagnosticados en el HULaFe desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte o último seguimiento disponible.
- Cohorte 1L (primera línea): pacientes tratados en primera línea en el HULaFe y analizados desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de primera R/R, muerte o último seguimiento.
- Cohorte 2L (segunda línea): pacientes tratados en el HULaFe para el primer episodio de R/R (remitidos de otros centros o con diagnóstico inicial en HULaFe), y analizados hasta la fecha de segunda R/R, muerte o último seguimiento.
- Cohorte 3L (tercera línea): pacientes tratados en el HULaFe para el segundo o ulterior episodio de R/R (remitidos de otros centros o con diagnóstico inicial en HULaFe), y analizados hasta la fecha de muerte o último seguimiento.

## 4.3 Variables del estudio

### 4.3.1 Características basales al diagnóstico

El estudio recogía las siguientes características basales de los pacientes para cada línea de tratamiento: edad, sexo, antecedentes previos cardiológicos, medicación cardiológica de base (número de principios activos), electrocardiograma (ECG) basal al diagnóstico (para frecuencia cardíaca, ritmo, QTcF), ecocardiograma con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) basal, otras imágenes cardíacas basales, terapia anticancerígena previa y dosis de antraciclinas previas, estado funcional (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]), signos o síntomas de insuficiencia cardíaca (clasificación NYHA) o isquemia cardíaca en curso en el momento del diagnóstico.

Respecto al diagnóstico y características de la LMA, este estudio recogía: fecha inicial de diagnóstico; LMA *de novo* o secundaria; síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo (SMD/SMPC) previo; afectación extramedular; clasificación LMA franco-estadounidense-británica (FAB); clasificación de la OMS; evaluación de la médula ósea (en el momento del diagnóstico de AML y en cada punto de tiempo R/R disponible) y porcentaje de blastos en la médula; citogenética realizada (en el momento del diagnóstico de LMA y cada R/R) con descripción del cariotipo y estratificación de riesgo según la clasificación del grupo MRC (Grimwade *et al*, 2010b)

(riesgo favorable, riesgo intermedio, riesgo desfavorable); mutaciones genéticas: *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NPM1*, *CEBPA*, *IDH* por PCR o NGS en el momento del diagnóstico o en cualquier momento durante el estudio; valores de laboratorio (en el momento del diagnóstico de LMA y en cada R/R si estuviese disponible): leucocitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas, porcentaje de blastos.

También se recogieron las siguientes variables relativas al tratamiento y seguimiento de la LMA: régimen de tratamiento en cada línea para la LMA (tipo de quimioterapia, fecha de inicio), respuesta al tratamiento de cada línea según los criterios de Cheson (Cheson *et al*, 2003), trasplante hematopoyético (fecha y tipo de trasplante), fecha de diagnóstico de cada episodio de R/R, terapia en cada R/R, respuesta tras cada tratamiento de rescate, participación en ensayo clínico por línea de tratamiento, terapias con inhibidores de FLT3 (TKI), fecha de evaluación de la respuesta, trasplante después de cada episodio de R/R, fecha de muerte, fecha del último seguimiento.

#### 4.3.2 Eventos cardíacos

Respecto a los eventos cardíacos, se creó un formulario en el que se podían registrar hasta 5 eventos cardíacos por paciente, con las siguientes variables para cada evento: fecha del evento cardíaco, término según la clasificación CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 2017), grado según la clasificación CTCAE (grado 5 para los eventos cardíacos mortales), ingreso por evento cardíaco (interno/ambulatorio) y nivel de atención durante la hospitalización (UCI u hospitalización convencional), resultado de los eventos cardíacos (resueltos/no resueltos/ no resueltos: muerte por otra causa/ muerte por evento cardíaco), medicamentos concomitantes: quinolonas (sí/no), antifúngicos triazoles (sí/no), TKI (sí/no), causas contribuyentes (pudiendo incluir hasta 3 causas por evento, por ejemplo: sepsis, alteraciones metabólicas, tratamiento antileucémico, tratamiento antifúngico, otros medicamentos concomitantes, comorbilidades cardíacas previas, infecciones, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática o pulmonar, progresión de la LMA), pruebas complementarias disponibles (ECG, troponinas, alteraciones de laboratorio, ecocardiograma, otras). En la Tabla 1 se muestran los distintos diagnósticos para los eventos cardíacos que se han tenido en consideración de acuerdo con la clasificación CTCAE.

Además de analizar individualmente cada evento cardíaco, se crearon las siguientes categorías agrupando distintos eventos:

- Eventos de isquemia miocárdica, incluyendo los siguientes eventos según CTCAE: incremento de troponina, dolor torácico (cardíaco), infarto miocárdico.
- Eventos de fallo de bomba cardíaca/insuficiencia cardíaca: disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, edema pulmonar (cardiogénico) y disfunción de ventrículo derecho.
- Arritmias: fibrilación auricular, flutter auricular, bloqueo auriculoventricular (AV) completo, bloqueo AV de primer grado, bloqueo AV Mobitz tipo I, bloqueo AV Mobitz tipo II, taquicardia auricular paroxística, enfermedad del seno, taquicardia supraventricular, TdP, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, asistolia, muerte súbita y parada cardíaca o cardiorespiratoria.
- Eventos cardíacos de mayor relevancia clínica si eran de grado  $\geq 3$ : muerte súbita, TdP, parada cardíaca, parada cardiorrespiratoria, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular, flutter auricular, asistolia, disminución de la fracción de eyección, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, edema pulmonar, disfunción de ventrículo derecho, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.
- Eventos cardíacos con riesgo vital o potencialmente mortales: aquellos que requirieran ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) o manejo intensivo (por ejemplo, drogas vasoactivas o ventilación mecánica no invasiva) en planta de hematología.

**Tabla 1.** Eventos cardíacos analizados en la Tesis doctoral

Categoría asignada	Nombre del evento
<b>Isquemia miocárdica</b>	Dolor torácico (cardíaco)
	Incremento de troponina
	Infarto miocárdico*
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	Disminución de la fracción de eyección*
	Insuficiencia cardíaca*
	Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo*
	Edema pulmonar cardiogénico*
	Disfunción sistólica del ventrículo derecho*
<b>Arritmias</b>	Asistolia*
	Fibrilación auricular*
	Flutter auricular*
	Bloqueo auriculoventricular completo
	Bloqueo AV de primer grado
	Parada cardíaca*

	Parada cardiorrespiratoria*
	Bloqueo AV Mobitz tipo II
	Bloqueo AV Mobitz tipo I
	Muerte súbita*
	Taquicardia supraventricular
	Enfermedad del seno
	Torsade de pointes*
	Arritmia ventricular*
	Fibrilación ventricular*
	Taquicardia ventricular*
<b>Intervalo QT prolongado</b>	Intervalo QT corregido prolongado en electrocardiograma
<b>Otros eventos cardíacos sin categoría propia</b>	Enfermedad válvula aórtica
	Trastorno de la conducción
	Cianosis
	Intervalo QT anormal en electrocardiograma
	Alteración de la repolarización en electrocardiograma
	Onda T anormal en electrocardiograma
	Caída
	Hipertensión
	Hipotensión
	Enfermedad válvula mitral
	Fracaso multiorgánico
	Miocarditis
	Palpitaciones
	Taquicardia auricular paroxística
	Derrame pericárdico/ taponamiento
	Pericarditis
	Presíncope
	Enfermedad válvula pulmonar
	Cardiomiopatía restrictiva
	Bradicardia sinusal
	Taquicardia sinusal
	Síncope
	Enfermedad válvula Tricúspide
	Otros trastornos cardíacos

\* Eventos cardíacos considerados de mayor relevancia clínica si eran de grado  $\geq 3$ .

AV: auriculoventricular

#### **4.3.3 Otras variables de interés**

De acuerdo a los objetivos previamente mencionados, la variable de resultado primaria era el número de eventos cardíacos mortales observados en la cohorte global durante el periodo de estudio. Se recogieron:

- Término del evento cardíaco mortal
- Fecha del evento cardíaco mortal
- Tiempo hasta el evento cardíaco

Otras variables secundarias que también se registraron fueron:

1. Número de eventos cardíacos no mortales observados en la cohorte global (e incidencia) durante el periodo de estudio, incluyendo aquellos potencialmente mortales.
2. Número de eventos cardíacos mortales y no mortales observados en la cohorte 1L (e incidencia) durante el periodo de primera línea.
3. Número de eventos cardíacos mortales y no mortales observados en la cohorte 2L (e incidencia) durante el periodo de segunda línea.
4. Número de eventos cardíacos mortales y no mortales observados en la cohorte 3L (e incidencia) durante el periodo de tercera línea.
5. Establecer la causalidad de todos los eventos cardíacos con medicamentos concomitantes, terapias antileucémicas u otras condiciones concomitantes.
6. Respuesta al tratamiento, SG en función de la aparición de eventos cardíacos.
7. Término y gradación de todos los eventos cardíacos según CTCAE.
8. Causalidad atribuida para cada evento según criterio del investigador

#### **4.4 Evaluaciones de los pacientes al diagnóstico**

Los pacientes con nuevo diagnóstico de LMA requieren de una evaluación completa para lograr la caracterización biológica completa de la leucemia y determinar su condición física basal de cara a decidir el tratamiento y si el paciente es candidato a recibir o no quimioterapia intensiva. A los pacientes incluidos en el presente estudio se les realizó de forma rutinaria una anamnesis e historia clínica completa (recogiendo antecedentes de neoplasias o enfermedades hematológicas previas y antecedentes cardíacos), exploración física completa y constantes vitales, determinación del estado funcional ECOG, hemograma completo con recuento diferencial, hemostasia,



bioquímica sérica (que incluya sodio, potasio, cloro, urea, creatinina, glucosa, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, LDH, magnesio, fosfato, calcio, ácido úrico, albúmina, proteínas totales), test de embarazo en mujeres en edad fértil. Los estudios de imagen y la punción lumbar sólo se realizaron si evidencia de afectación extramedular o del sistema nervioso central.

A todos los pacientes se les realizó un aspirado de médula ósea o biopsia, si éste no fuese posible. Excepcionalmente, el estudio se realizó en sangre periférica en caso de hiperleucocitosis y que el paciente requiriese tratamiento urgente. Se remitió muestra para los estudios citogenéticos, moleculares e inmunofenotípicos, aunque en pacientes tratados con esquemas atenuados o que recibieron soporte no se les realizó en todos los casos.

- Estudio citogenético de las células leucémicas en médula ósea (en sangre periférica solamente en caso de aspirado seco si hay blastosis en sangre). El estudio citogenético incluyó cariotipo y en los pacientes tratados con quimioterapia intensiva o especialmente en los casos en los que el cariotipo no era informativo, FISH para la *t(8;21)*, *inv(16)*, *t(15;17)*, alteraciones de los cromosomas 5 y 7 y anomalías de 11q23.
- Estudios moleculares para detectar la presencia de:
  - Reordenamientos específicos: *AML1/ETO*, *CBF $\beta$ /MYH11* y *PML/RAR $\alpha$* .
  - Duplicaciones en tándem de *FLT3* (*FLT3-ITD*), con cuantificación de la ratio entre alelo mutado y no mutado. Las pruebas sistemáticas de *FLT3* en el momento del diagnóstico comenzaron en 1998 en HULaFe; sin embargo, las pruebas sistemáticas de *FLT3* en caso de recaída se iniciaron en 2014. La disponibilidad de datos puede ser menor en algunos pacientes mayores que no recibieron quimioterapia intensiva.
  - Mutaciones en el dominio TKD de *FLT3* (*FLT3-TKD*).
  - Mutaciones de *NPM1*.
  - Mutaciones de *CEBP $\alpha$* : Se estudiaron en aquellos pacientes de riesgo intermedio en los que no se haya detectado *FLT3-ITD* ni mutaciones de *NPM1*.
  - Detección de mutaciones en el exón 17 de c-kit en pacientes con LMA CBF.

- Mutaciones en *IDH1* e *IDH2*: se realizaron sistemáticamente a partir del año 2017.
- NGS (*Next generation sequencing*): a partir del año 2017 se incorporó el estudio de mutaciones mediante NGS. El panel de genes recurrentemente mutados incluyó: *ASXL1*, *CALR*, *CBL*, *CEBPA*, *DNMT3A*, *EZH2*, *FLT3*, *GATA2*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *MPL*, *MLL*, *NPM1*, *NRAS*, *PTPN11*, *RUNX1*, *SETBP1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53*, *U2AF1*, *WT1*. A partir de ese momento las mutaciones de CEBPα y c-kit pasaron a realizarse por NGS en muchos pacientes.
- Caracterización inmunofenotípica: con el objetivo de caracterizar correctamente las células leucémicas, confirmar el diagnóstico de la enfermedad y permitir el estudio de la enfermedad medible residual (EMR) durante el seguimiento. El estudio inmunofenotípico al diagnóstico se hizo de acuerdo a los paneles específicos definidos por EuroFlow Consortium utilizando 8 colores (Van Dongen *et al*, 2012).

## 4.5 Tratamiento de los pacientes con LMA

### 4.5.1 Tratamiento de los pacientes candidatos a quimioterapia intensiva

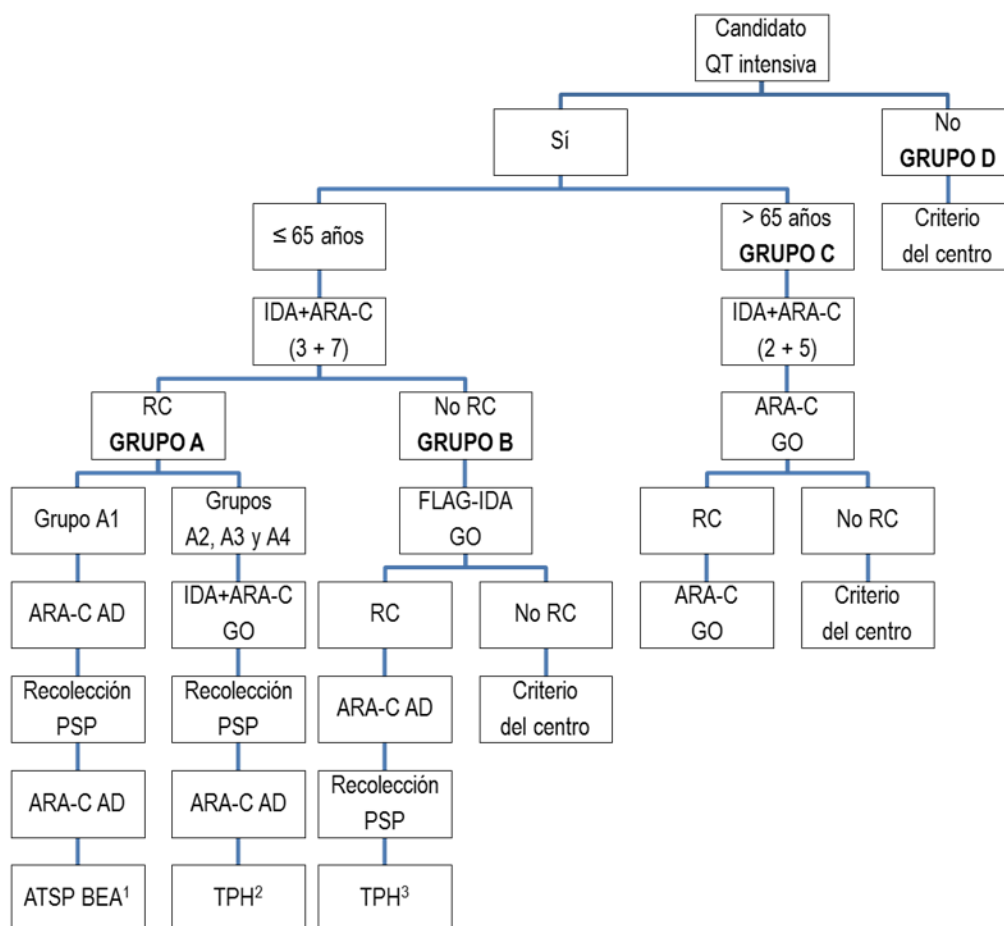
Se siguieron las recomendaciones terapéuticas de los protocolos PETHEMA vigentes en cada momento: LMA PETHEMA 2007 (desde inicio del periodo de estudio hasta 2011, Figura 1), LMA PETHEMA 2010 (vigente a partir de abril 2011 hasta fin de estudio, Figura 2), LMA-CBF-2016 (vigente desde octubre de 2016 para pacientes con LMA “*core-binding factor*” hasta fin de estudio, Figura 3) y LMA-NPM1 2017 (vigente desde enero de 2017 para pacientes con LMA y mutación de *NPM1* hasta fin de estudio, Figura 4). El protocolo LMA-CBF-2016 se enmendó en julio de 2019 para añadir gemtuzumab ozogamicina al esquema de quimioterapia y el protocolo LMA-NPM1 2017 se enmendó también en julio de 2019 para incluir midostaurina en los pacientes que también tuviesen la mutación de *FLT3*. La respuesta al tratamiento intensivo se evaluó al finalizar la inducción (1 o 2 ciclos). Los criterios de respuesta se explican en el apartado 4.8.5.

En resumen, la inducción consistió salvo excepciones en esquema “3+7” con idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 3 y citarabina 200 mg/m<sup>2</sup> en perfusión continua los días 1 a 7 (con gemtuzumab ozogamicina en los pacientes CBF a partir de 2016 o con midostaurina añadido en los pacientes *NPM1* y *FLT3* a partir de 2017). Se administró

esquema de consolidación según el protocolo vigente y se indicó la realización de trasplante alogénico también según las recomendaciones ya mencionadas.

En caso de que el paciente fuese elegible para participar en un ensayo clínico, el paciente era incluido en el estudio en cuestión, que en la mayoría de los casos incluía inducción con antraciclinas (idarubicina o daunorubicina) con citarabina (100 o 200 mg/m<sup>2</sup>) y consolidaciones posteriores con citarabina a dosis altas o intermedias.

Una minoría de pacientes recibió tratamiento de primera línea con esquemas alternativos, a decisión del equipo médico.



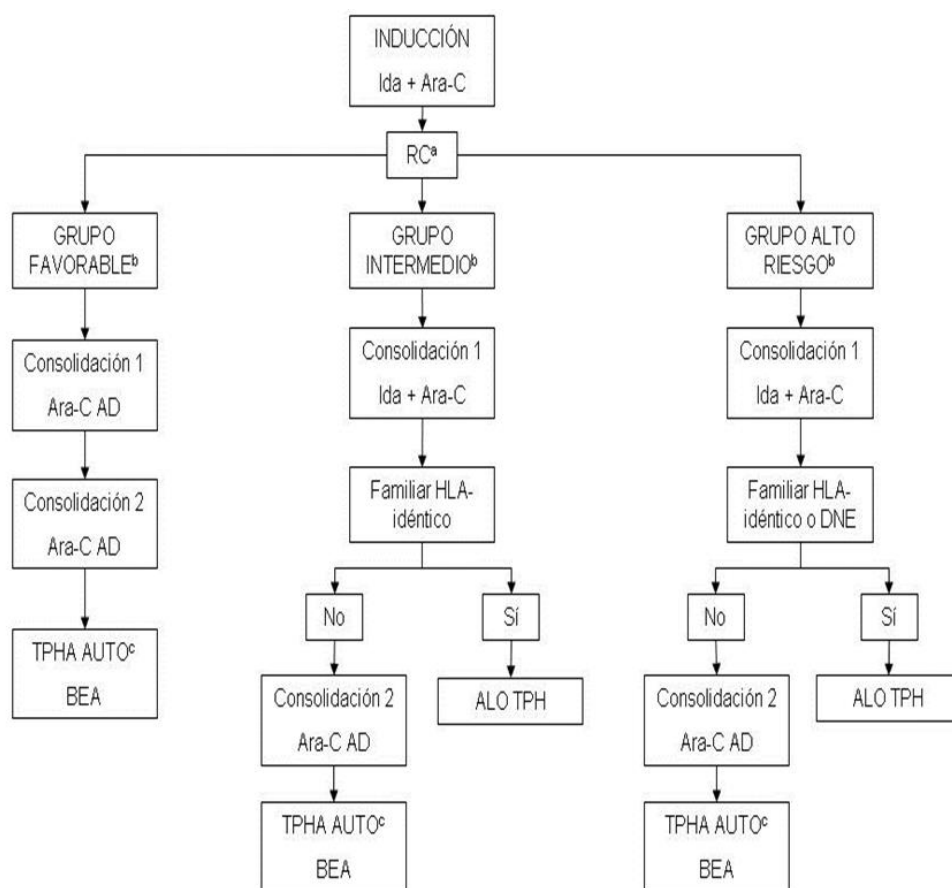
Grupo A1: LMA CBF con EMR negativa

Grupo A2: LMA con cariotipo de riesgo intermedio NPM1 positivo y FLT3 negativo

Grupo A3: LMA con cariotipo de riesgo intermedio NPM1 negativo y FLT3 negativo o FLT3 positivo con ratio < 0,8

Grupo A4: LMA con EMR positiva (>0,1%), citogenética de alto riesgo, FLT3 con ratio ≥ 0,8, LMA CBF y mutación de c-kit

**Figura 1.** Imagen extraída del protocolo PETHEMA LMA 2007 que muestra el esquema terapéutico que recibieron los pacientes diagnosticados de LMA desde el inicio del periodo de estudio a marzo de 2011.

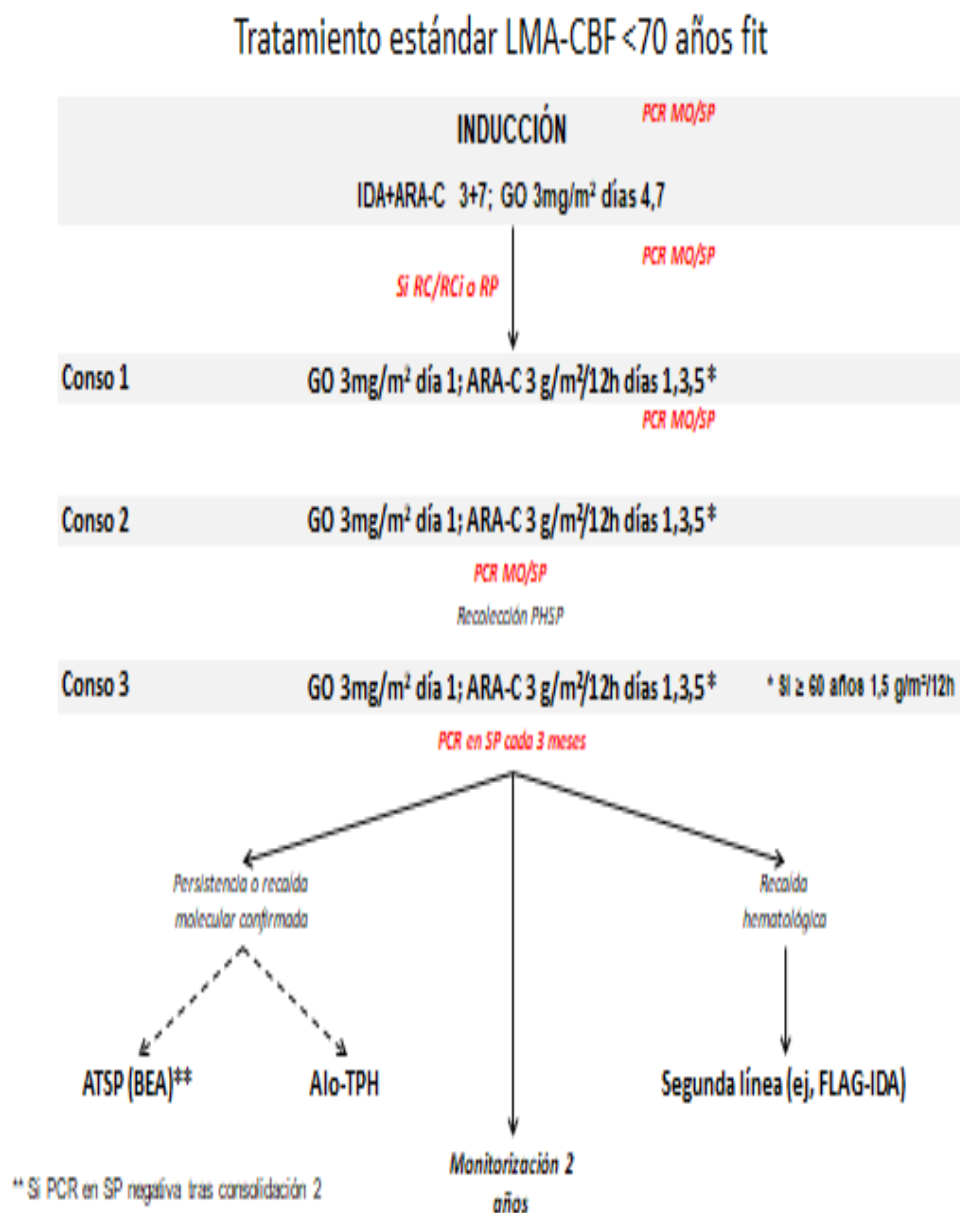


a Los pacientes que no alcancen RC con el primer ciclo pero que muestren algún tipo de respuesta y no presentan refractariedad absoluta podrán recibir un segundo ciclo de inducción idéntico al primero.

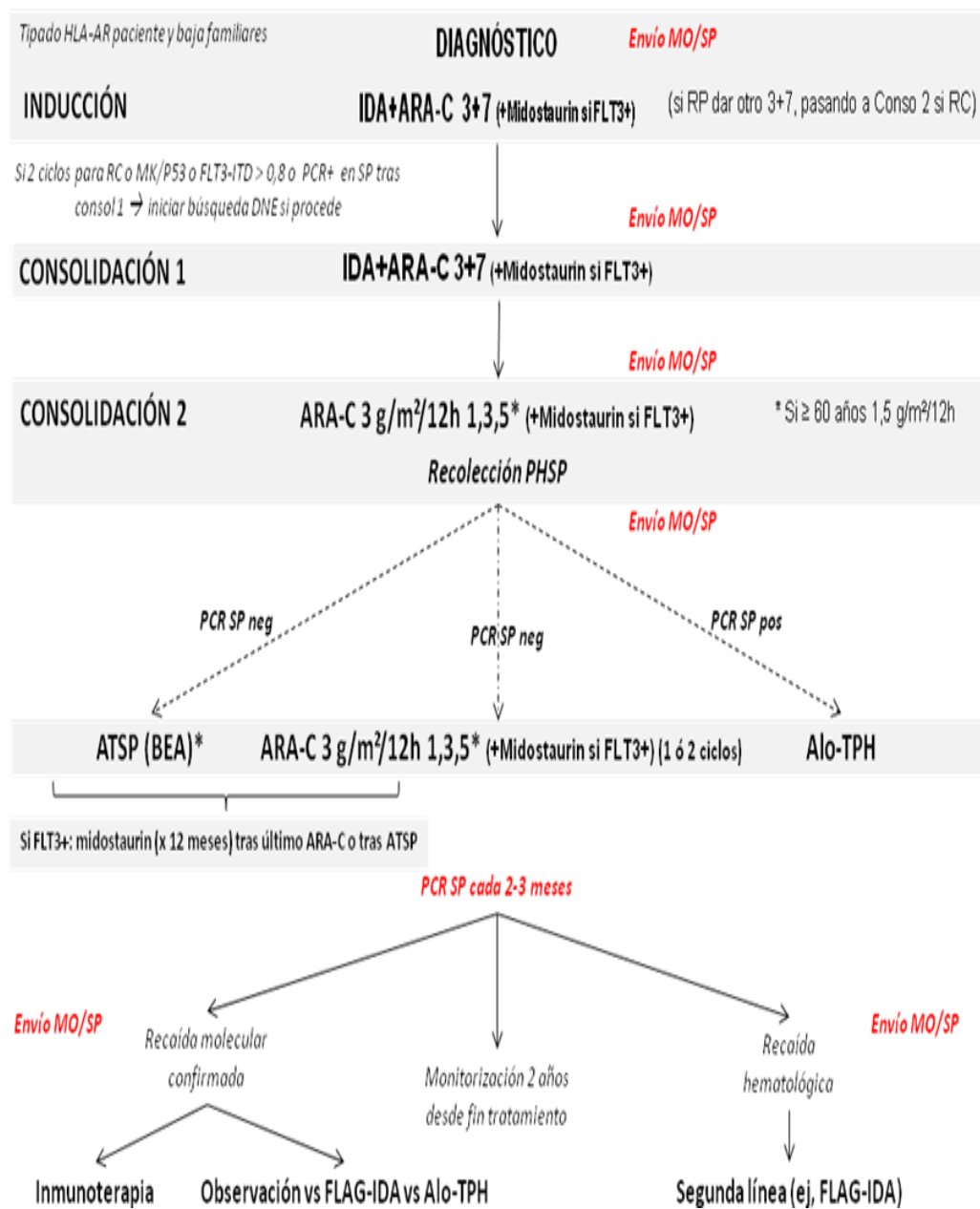
b Grupos de riesgo según el protocolo.

c En los pacientes en los que no se haya podido recolectar progenitores hematopoyéticos se administrará un ciclo de quimioterapia adicional con Ara-C AD si el estado clínico lo permite.

**Figura 2.** Imagen extraída del protocolo PETHEMA LMA2010 que muestra el esquema terapéutico que recibieron los pacientes diagnosticados de LMA durante el desde abril de 2011 hasta el fin del estudio.



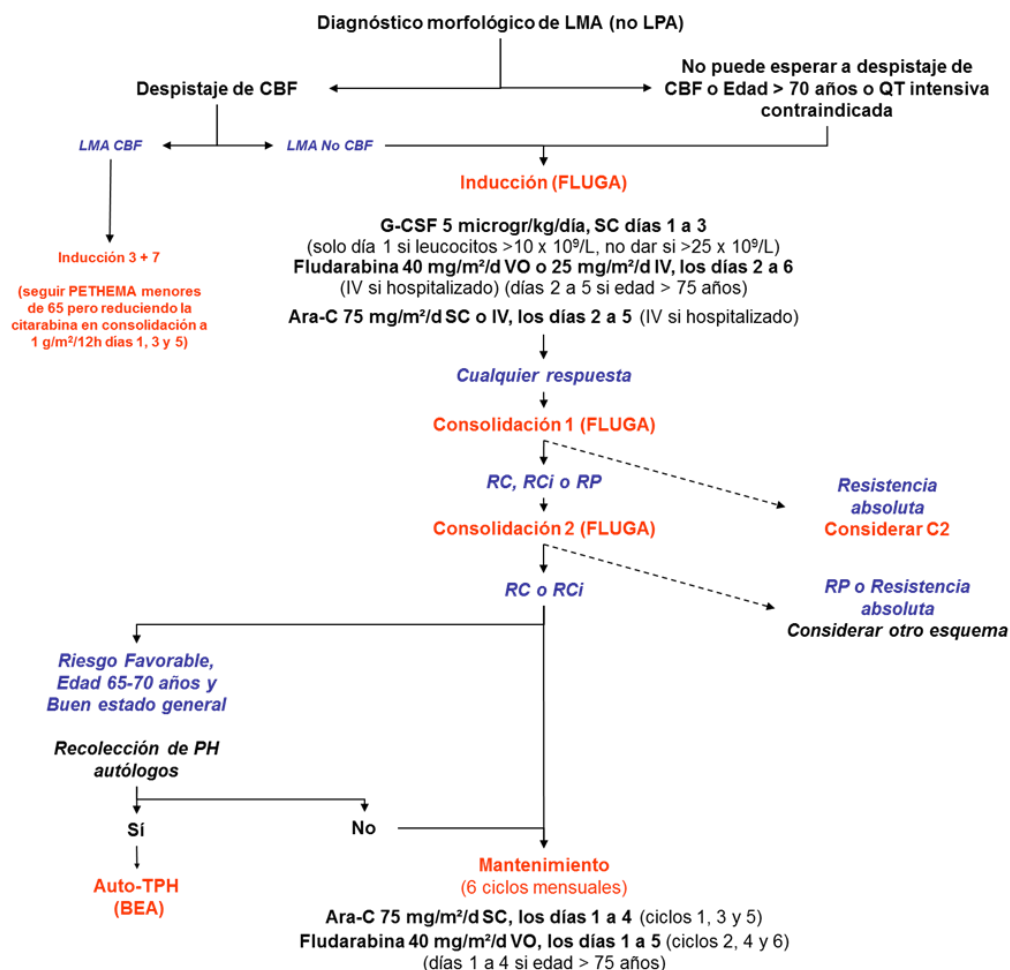
**Figura 3.** Imagen extraída del protocolo PETHEMA LMA-CBF-2016 que muestra el esquema terapéutico que recibieron los pacientes diagnosticados de LMA “core-binding factor” (CBF) desde octubre de 2016 hasta el fin del estudio (enmienda de julio 2019).



**Figura 4.** Imagen extraída del protocolo PETHEMA LMA-NPM1-2017 que muestra el esquema terapéutico que recibieron los pacientes diagnosticados de LMA y mutación *NPM1* desde enero de 2017 hasta el fin del estudio (enmienda de julio 2019).

#### 4.5.2 Tratamiento de los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva

Se siguieron las recomendaciones terapéuticas de los protocolos PETHEMA vigentes en ese momento: LMA PETHEMA 2007, desde inicio del periodo de estudio (Figura 1, grupo C), LMA PETHEMA 2011 mayores de 65 años (vigente a partir de abril 2011 y modificado posteriormente en 2014, hasta fin de estudio, Figura 5).



**Figura 5.** Imagen extraída del protocolo PETHEMA LMA 2014 mayores de 65 años

Durante el periodo de estudio, especialmente a partir de 2014, todo paciente candidato a participar en ensayo clínico fue incluido si cumplía los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. En este periodo hubo más de 20 ensayos clínicos abiertos en primera línea para pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva. Los esquemas eran, o bien basados en hipometilantes con azacitidina o decitabina, o bien basados en citarabina a dosis bajas. A este tratamiento, en función del ensayo en cuestión, de forma aleatorizada o no, se añadía un tratamiento adicional, ciego o abierto. Los tratamientos experimentales de los citados ensayos clínicos abiertos en ese periodo han incluido: inmunoterapia (inhibidor del punto de control inmunológico, anti-CD33,

anti-CD123), inhibidores de IDH1 o IDH2, inhibidor de vía Hedgehog, inhibidores de FLT3, inhibidores de BCL-2, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidor de Plk1, entre otros.

#### **4.5.3 Tratamiento de los pacientes en recaída o resistencia**

El tratamiento más frecuentemente en los pacientes candidatos a quimioterapia intensiva fue el esquema FLAG-IDA (fludarabina 30mg/m<sup>2</sup> días 1 a 4, idarubicina 10 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 3, citarabina 2 g/m<sup>2</sup> días 1 a 4, y G-CSF 300 µg/m<sup>2</sup> días -1 a 5 sc) con ajuste de dosis en función de edad si se consideró apropiado.

En los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva no existía un esquema considerado estándar, y el tratamiento se decidió de forma individualizada.

En caso de que el paciente fuese elegible para participar en ensayo clínico, fue incluido en el ensayo en cuestión, ya fuese con quimioterapia intensiva o no intensiva.

#### **4.5.4 Tratamiento con inhibidores de FLT3**

Durante el periodo del estudio, los pacientes candidatos a quimioterapia intensiva en primera línea pudieron recibir midostaurina tanto dentro de ensayo clínico como por práctica clínica asistencial. En este periodo, algunos pacientes participaron en otro ensayo clínico doble ciego que incluía quizartinib frente a placebo junto a quimioterapia intensiva.

Para los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva hubo un ensayo disponible para pacientes con mutación *FLT3* que incluía gilteritinib en primera línea.

En segunda o tercera línea, durante el periodo de estudio los ensayos ADMIRAL y QUANTUM-R con gilteritinib y quizartinib respectivamente, frente a quimioterapia convencional, se reclutaron pacientes en nuestro centro.

#### **4.5.5 Trasplante de progenitores hematopoyéticos**

En las reuniones del comité de TPH del HULaFe que se realizaba de forma semanal se decidía la indicación y selección del tipo de TPH priorizando el donante familiar HLA idéntico. También se decidía la fuente de los progenitores, el tipo de acondicionamiento y la profilaxis de EICR. En caso de no disponer de un familiar HLA idéntico, se seleccionó otro tipo de TPH según la urgencia del procedimiento. El acondicionamiento de intensidad reducida se recomendaba cuando la mortalidad relacionada con el trasplante prevista era elevada (pacientes mayores de 55 años, comorbilidades importantes o con un TPH autólogo o alogénico previo).



Los regímenes de acondicionamiento mieloablativos utilizados fueron los siguientes:

- Los receptores de un alo-TPH de hermano idéntico recibieron busulfan más Fludarabina (FLU), o busulfan (BU), fludarabina y tiotepa (TT).
- Los receptores de un alo-TPH de donante no relacionado idéntico recibieron busulfan, fludarabina y tiotepa, y linfoglobulina o timoglobulina (ATG). Durante el periodo de estudio se abandonó el uso de ATG para prácticamente todas las modalidades de TPH.
- Los receptores de un trasplante haploidéntico recibieron busulfan más fludarabina y ciclofosfamida.
- Los receptores de un trasplante de sangre de cordón umbilical recibieron busulfan, fludarabina y tiotepa y ATG.

Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida consistieron en dosis más bajas de BU más FLU  $\pm$  TT y ATG (hasta que se abandonó su uso). La ciclofosfamida post-TPH se incorporó a los regímenes de quimioterapia como profilaxis de EICR, inicialmente en los trasplantes haploidénticos y después en el resto de modalidades.

#### 4.6 Profilaxis antibiótica y antifúngica

Las guías asistenciales recomendaban que todos los pacientes con LMA en fase de neutropenia (incluida en la fase de trasplante alogénico) recibieran profilaxis antibiótica. Por práctica clínica asistencial, la profilaxis indicada era ciprofloxacino, salvo en pacientes incluidos en ensayo clínico en los que fuese medicación prohibida y la profilaxis fue con levofloxacino o cefuroxima.

Las recomendaciones para la profilaxis antifúngica para los pacientes candidatos a quimioterapia intensiva incluyeron profilaxis con itraconazol intravenoso (200 mg/día) desde el inicio del estudio hasta diciembre de 2012. Desde enero de 2013, se realizó con voriconazol oral (200 mg/dos veces al día). Los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva también recibieron voriconazol oral de forma ambulatoria (200 mg/dos veces al día) si presentaban neutropenia. Aquellos pacientes que participaron en algún ensayo clínico en los que estuviesen prohibidos los triazoles recibieron equinocandinas o anfotericina intravenosas profilácticas en los ingresos o ninguna profilaxis antifúngica en los pacientes ambulatorios.

## 4.7 Evaluaciones cardiológicas

Se recogieron las evaluaciones cardiológicas realizadas según la práctica clínica habitual para evaluar los eventos cardiológicos. De forma global, a los pacientes candidatos a quimioterapia intensiva se les realizaba rutinariamente un ecocardiograma y un ECG previo al primer ciclo de inducción, aunque también se aceptaron aquellas determinaciones realizadas a los pocos días de iniciado el tratamiento. Estas exploraciones se repitieron en aquellos pacientes que fuesen a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el caso de los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva se les realizaba rutinariamente un ECG para conocer su situación cardiológica basal, especialmente en el caso de tener antecedentes patológicos de interés.

Las evaluaciones realizadas fuera de la práctica clínica habitual en los pacientes incluidos en ensayos clínicos, según indicaba el protocolo en cuestión, también fueron recogidas.

Además de las exploraciones mencionadas, otras pueden haber sido realizadas de forma adicional guiadas por la aparición de síntomas en los pacientes, según la práctica clínica habitual, como es el caso de las troponinas, que no se han extraído de forma rutinaria.

## 4.8 Definiciones del estudio

### 4.8.1 Momentos del estudio

La fecha de diagnóstico se refiere a la fecha del diagnóstico de LMA primaria en todos los pacientes. La fecha índice se refiere a la fecha de diagnóstico de LMA primaria en HULaFe para los pacientes incluidos en la cohorte global o cohorte de primera línea (1L), o a la fecha de primera o segunda R/R en caso de los pacientes incluidos en las cohortes de segunda línea (2L) y tercera línea (3L) respectivamente (la fecha índice se aplica para determinar la incidencia de eventos cardíacos). La primera o segunda fecha de resistencia/recaída (R/R) se refiere a la fecha del primer o segundo episodio de R/R, respectivamente.

### 4.8.2 Consideraciones respecto a los antecedentes cardíacos

Se consideraron dos tipos de antecedentes cardíacos. Por un lado, una variable incluyó los antecedentes cardíacos de mayor gravedad, que incluían

únicamente: angina inestable, infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca o FEVI <50% previos. Por otro lado, otra variable recogió cualquier tipo de antecedentes cardíacos, incluida hipertensión arterial, arritmias. La diabetes y la dislipidemia se consideraron factores de riesgo y no fueron codificadas como cardiopatía previa.

Se han calculado las dosis acumuladas equivalentes de daunorubicina recibidas previamente por los pacientes de la forma siguiente (Abosoudah *et al*, 2011):

- Doxorubicina: dosis acumulada (en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ): x 1
- Daunorubicina: dosis acumulada (en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ): x 1
- Mitoxantrona: dosis acumulada (en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ): x 4
- Idarubicina: dosis acumulada (en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ): x 5
- Epirubicina: dosis acumulada (en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ): x 0,67

#### 4.8.3 Consideraciones respecto a los eventos cardíacos

La bradicardia sinusal se registró como un evento cardíaco si la FC <55 latidos por minuto y/o el médico la consideró clínicamente significativa. La taquicardia sinusal y la hipotensión arterial en el contexto de sepsis o fiebre o anemia no se consideraron como un evento cardíaco. La hipertensión se ha considerado como un evento cardíaco si era de grado 3, si requirió la adición de un tratamiento antihipertensivo o si el médico lo consideró clínicamente relevante.

A efectos de este estudio, para todos los ECG disponibles la estimación del intervalo QT corregido (QTc) se ha calculado siguiendo la corrección de Fridericia: QTcF (Coppola *et al*, 2018).

A la hora de asignar una causa para el evento cardíaco, se diseñó el formulario para poder incluir hasta 3 causas contribuyentes al evento a criterio del investigador, entre las cuales estaban: insuficiencia renal aguda, progresión/actividad de la LMA, tratamiento antifúngico, tratamiento antileucémico, insuficiencia hepática o respiratoria, infección, alteraciones metabólicas (potasio, calcio, magnesio, acidosis), otros tratamientos concomitantes, antecedentes cardíacos previos, sepsis y otros.

En caso de muerte después de un evento cardíaco, el resultado del evento se ha clasificado entre muerte por evento y muerte por otro evento. El resultado de estos eventos (como edema pulmonar o insuficiencia cardíaca) se evaluó y se consideró causa de muerte y evento de grado 5 incluso si coexistía con sepsis/progresión de LMA/infección pulmonar a criterio del investigador si se consideró como la principal causa de muerte.

#### 4.8.4 Estratificación del riesgo

Se siguieron las recomendaciones recogidas en las guías asistenciales del grupo PETHEMA adaptadas de las de la European Leukemia Net (ELN) publicadas en 2010 para la estratificación del riesgo (Döhner *et al*, 2010), tal y como se resume a continuación.

**Tabla 2.** Estratificación del riesgo y definición de los grupos pronóstico

Grupos Pronóstico	Alteraciones citogenéticas
<b>Favorable</b>	t(8;21) o equivalente molecular inv(16) o t(16;16) o equivalente molecular Mutaciones de <i>NPM1</i> en paciente con cariotipo normal y ausencia de mutaciones de <i>FLT3-ITD</i> y de otros factores de mal pronóstico Mutaciones bialélicas de <i>CEBPα</i> en pacientes con cariotipo normal en ausencia de mutaciones de <i>FLT3</i> de otros factores de mal pronóstico
<b>Intermedio</b>	Normal, t(9;11) o equivalente molecular, otras anomalías no clasificadas como favorables o desfavorables
<b>Desfavorable</b>	-5/del(5q), -7/del(7q), inv(3) o t(3;3) o equivalente molecular, abn(17p), t(v;11) o equivalente molecular, t(6;9) o equivalente molecular, t(9;22) o equivalente molecular, cariotipos complejos con $\geq 3$ anomalías EMR alta ( $>0.1\%$ tras la inducción) Duplicaciones en tándem de <i>FLT3</i> con ratio $>0.7$ Pacientes que no hayan alcanzado RC con el primer ciclo de inducción y la alcancen con un segundo ciclo Pacientes que presenten una LMA secundaria a SMD previo

#### 4.8.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento

La evaluación de la respuesta a la quimioterapia se realizó siguiendo recomendaciones revisadas del Grupo de Trabajo Internacional para Criterios de Respuesta (Cheson *et al*, 2003):

**Remisión completa:** Definición basada en criterios morfológicos que incluye todos los criterios siguientes:

- Biopsia o aspirado de médula ósea evaluable con  $<5\%$  blastos, con evidencia de hematopoyesis normal.
- Ausencia de bastones de Auer en los blastos presentes.

- Ausencia de infiltración extramedular (se requiere prueba de imagen sólo si se obtuvo antes del tratamiento para localizaciones conocidas de la enfermedad).
- No debe haber blastos circulantes. En el caso de apreciarse blastos circulantes escasos deberán obtenerse evidencias que apoyen el diagnóstico de MO en regeneración (como puedan ser estudios de inmunofenotipado).
- Recuperación del recuento periférico (plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  y recuento de neutrófilos [RAN]  $\geq 1 \times 10^9/L$ ) sin necesidad de transfusión.

**Remisión completa con recuperación incompleta (RCi):**

- Se cumplen todos los criterios de RC excepto citopenias residuales (RAN  $< 1 \times 10^9/L$  y/o recuento plaquetario  $< 100 \times 10^9/L$ ).

**MLFS (libre de enfermedad leucémica por morfología: “*morphological leukemia-free state*”):**

- Citopenias residuales (neutrófilos  $< 1 \times 10^9/L$  y/o recuento plaquetario  $< 100 \times 10^9/L$ ).
- AMO muy hipoplásico/aplásico, con  $< 5\%$  blastos
- No blastos leucémicos en SP

**Remisión parcial:**

- Recuperación del recuento periférico (plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  y RAN  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ )
- Bien una disminución de al menos el 50% en el porcentaje de blastos leucémicos al 5%-25% en la biopsia o aspirado de MO, o una biopsia o aspirado de MO con  $< 5\%$  de blastos leucémicos con bastones de Auer.

**Resistencia absoluta:**

- Médula ósea realizada tras el inicio de la recuperación de la aplasia con más de 25% de blastos, o con una disminución inferior al 50% respecto al porcentaje basal en médula ósea.
- Aumento del porcentaje de blastos o de la infiltración extramedular a pesar del tratamiento con quimioterapia.

**Muerte durante la inducción:**

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

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

- Reaparición de blastos leucémicos en sangre periférica, confirmado por un recuento de  $\geq 5\%$  de blastos en MO, no atribuible a ninguna otra causa (por ejemplo, regeneración de MO tras tratamiento de consolidación). La fecha de la recurrencia se define como la fecha del primer análisis de MO después de RC, RCi o RCp consistente con recurrencia de la enfermedad.
- Aparición de nuevos cambios displásicos sin que haya una explicación para ello.
- Reaparición o desarrollo de enfermedad extramedular demostrada citológicamente.

Para la fecha de primera (o sucesivas) recaídas o resistencias (R/R) se seleccionó la fecha de evaluación de médula (o sangre periférica en algunos casos) coincidente con la recaída o resistencia para los pacientes que hubiesen recibido tratamiento con quimioterapia intensiva.

En cambio, los pacientes tratados con esquemas de baja intensidad pueden no alcanzar respuesta y seguir estables con el mismo tratamiento durante periodos de tiempo, o bien tardar más de 6 ciclos en alcanzar respuesta. La fecha y la evaluación de la respuesta coincidieron con la mejor respuesta alcanzada. La fecha de R/R se determinó coincidiendo con el momento en que se consideró como fracaso terapéutico de la línea anterior y se abandonó el tratamiento o se decidió cambio de línea terapéutica (aunque esta no se iniciara finalmente).

#### 4.9 Recogida y registro de datos

Los datos fueron recogidos y registrados retrospectivamente a través de formularios específicos dentro del registro PETHEMA. El registro epidemiológico de LMA del grupo PETHEMA incluye todos los pacientes diagnosticados con LMA en cualquiera de las 173 instituciones españolas que forman parte del grupo, independientemente del tratamiento recibido. Dicho registro está aprobado por Comité ético del hospital La Fe de Valencia (NCT02607059).

Se utilizaron formularios ya existentes previamente en el registro y se crearon nuevos formularios específicos para este estudio, diseñados con el fin de almacenar las variables anteriormente descritas, de forma anonimizada. La revisión de las historias clínicas de los pacientes se realizó exhaustivamente y ha incluido sistemáticamente la evaluación de todos los ECG disponibles en la historia clínica, todas las notas clínicas desde la fecha índice, durante la hospitalización y las visitas ambulatorias, y los signos vitales.

Tras recoger la información, los datos fueron evaluados con un sistema de gestión de bases de datos de Microsoft Access (Microsoft Office®). A través de este sistema de gestión se realizaron múltiples consultas para controlar la calidad de los datos introducidos y se solventaron todas las incoherencias, revisando en caso de necesidad de nuevo las historias clínicas de los pacientes. Esta base de datos (Microsoft Access®) fue usada directamente por el software estadístico para obtener los resultados que se muestran.

#### **4.10 Confidencialidad**

La información recogida en el registro PETHEMA es confidencial y los pacientes están codificados con un número de registro de 9 cifras, en el que los 5 primeros corresponden al código del hospital y los 4 siguientes mantienen un orden correlativo, según el momento en el que fueron reportados. Cada investigador es responsable de salvaguardar los datos personales de los pacientes registrados de su centro, asegurando la confidencialidad y permitiendo su correlación de forma local para confirmar y mantener la calidad de la información. En ningún momento, se almacena información personal en el registro PETHEMA que pudiera identificar al paciente, cumpliendo en todo caso la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos y garantía de los derechos digitales.

#### **4.11 Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de las características basales de los pacientes y la leucemia, usando frecuencias, medias y medianas, con sus correspondientes desviaciones e intervalos para las variables continuas.

La prueba de chi-cuadrado, aplicando la corrección de Yates en los casos en los que la frecuencia esperada era inferior a 5, se empleó para analizar la diferente

distribución de variables cualitativas, o aquellas continuas que se estratificaron, entre los distintos subgrupos de pacientes. Cuando la variable cuantitativa continua presentaba una distribución normal según la prueba de Shapiro-Wilk, se aplicaba el test de t de Student. En caso contrario, cuando la variable no presentaba una distribución normal, la prueba U de Mann-Whitney se consideró la más apropiada. En el caso de comparar más de dos grupos para una misma variable, se empleó el análisis de la varianza (ANOVA).

La estimación de las variables tiempo-dependientes se realizó siguiendo el método de Kaplan-Meier (KM), representando los resultados con mediana e intervalos de confianza (IC 95%) y en proporciones en determinados momentos, siempre teniendo en cuenta los correspondientes eventos censurados (Kaplan & Meier, 1958). La SG se estimó hasta la fecha de muerte por cualquier causa y desde el momento del diagnóstico en la cohorte global, desde la primera R/R en la 2L y desde la segunda R/R en la 3L. La SLE se calculó en la cohorte global desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o primera R/R, lo que ocurriera primero. En la cohorte 2L, el cálculo de la SLE se inició en la fecha de primera R/R y el momento final fue la muerte o fecha de R/R, según lo que sucediera antes. El seguimiento de los pacientes fue actualizado el 12 de noviembre de 2021 y aquellos pacientes sin evidencia de haber fallecido fueron censurados en la última fecha en la que se tenía la certeza de que estaban vivos.

Para la realización del análisis multivariable, se tuvieron en cuenta aquellas variables que mostraban una significación estadística o una posible asociación (valor de  $p < 0,1$ ) en los análisis univariados. Además, se incluyeron también aquellas que, aún sin mostrar una asociación en el análisis univariable, habían mostrado una significación clínica o estadística en estudios previamente publicados. Se aplicaron modelos de riesgos proporcionales Cox para el análisis de la SG y de la SLE.

Todos los valores de P que se detallan en el estudio fueron bilaterales. En el caso de datos no disponibles, estos se sustituyeron por la media correspondiente según los valores del resto de pacientes (Elton & Lee, 1995). El análisis estadístico se realizó con el *software* estadístico R, versión R.2.14 (R Core Team, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org/>).

#### **4.11.1 Incidencia de eventos cardíacos**

La incidencia se define como la proporción de pacientes que presentaron un evento cardíaco mortal o no mortal con respecto al total de pacientes incluidos en un



determinado subgrupo, definido en función de cada característica. Las diferencias en la distribución de aparición de eventos cardíacos en cada subgrupo de pacientes fueron estadísticamente significativas si el error alfa tipo I era  $<5\%$  ( $p < 0,05$ ).

La probabilidad del desarrollo de un evento cardíaco se estimó mediante el método de incidencia acumulada (IA), teniendo en cuenta los riesgos competitivos, y se comparó mediante la prueba de Gray (Fine & Gray, 1999). Dado que los pacientes pudieron desarrollar más de un evento cardíaco, se calculó la IA teniendo en cuenta el evento de mayor grado que ocurriera primero: en caso de evento grado 5, se ha seleccionado la fecha de ese evento, aunque previamente hubiese tenido uno de menor grado. Del mismo modo, cuando el evento de mayor grado era 3-4, se seleccionó la fecha de ese evento, aunque previamente hubiese presentado el paciente un evento grado 1-2. En este análisis de la IA, la muerte fue la variable competitiva del fracaso

En la cohorte global y 1L, la IA se calculó desde la fecha del diagnóstico de la LMA hasta la fecha de último seguimiento o primera R/R, respectivamente. Este último momento se consideró la fecha de inicio de la cohorte 2L para estimar la IA, calculada hasta la fecha de segunda R/R. En la cohorte 3L, se calculó desde la fecha de segunda R/R hasta la fecha de último seguimiento. Para la estimación de la IA, la muerte se consideró un evento competitivo en todas las cohortes, mientras que la R/R también lo fue para las cohortes 1L y 2L.

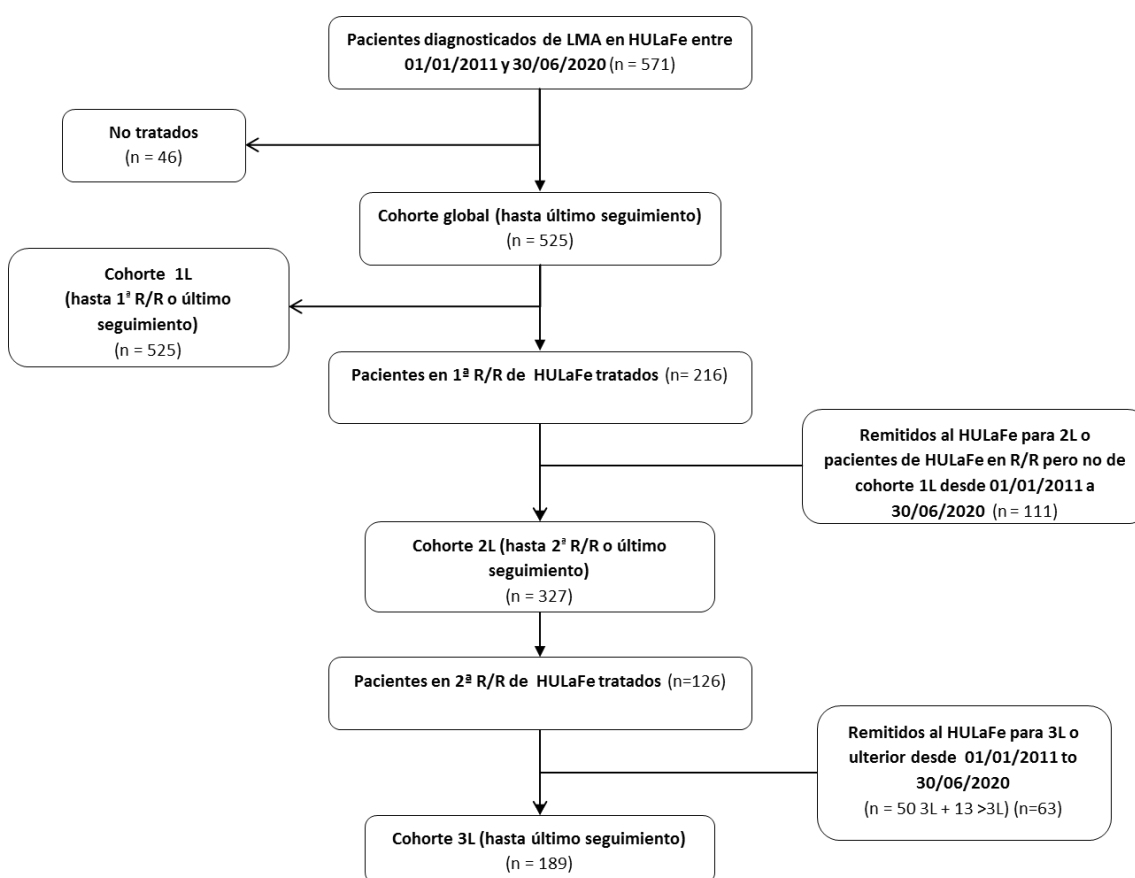


## **5 RESULTADOS**



## 5.1 Reclutamiento de los pacientes durante el periodo de estudio

La población del estudio se compone de pacientes adultos con LMA que han sido diagnosticados en el HULaFe (Cohorte Global, pacientes tratados o no tratados), y de pacientes remitidos desde otras instituciones para el tratamiento de episodios R/R (cohortes 2L y 3L). El diagrama de flujo del estudio para la selección de pacientes se muestra en la Figura 6.



**Figura 6.** Diagrama de flujo

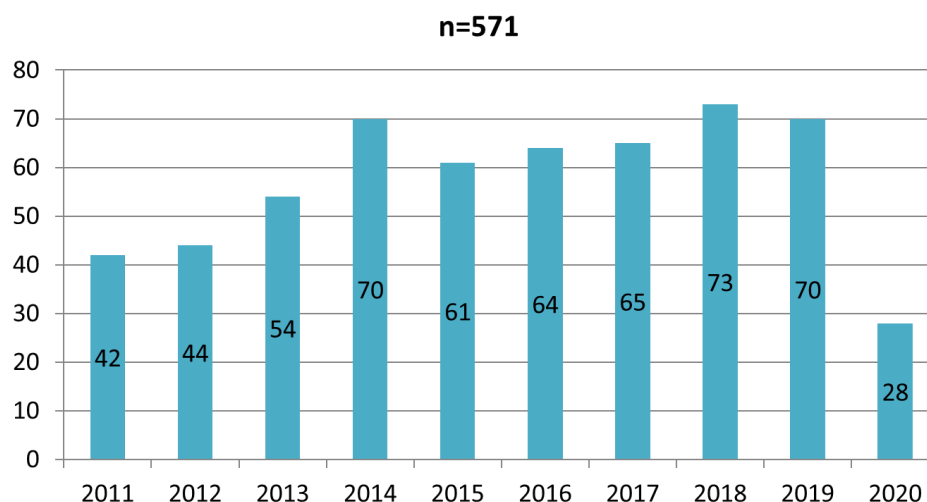
En total, 571 pacientes adultos fueron diagnosticados y/o tratados en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia (HULaFe) desde el 01/01/2011 hasta el 30/06/2020. Para configurar el diagrama de flujo también se incluyeron todos los pacientes derivados al HULaFe desde otros centros para el tratamiento de episodios de R/R en el periodo de estudio (todos han sido notificados al Registro Epidemiológico Español del grupo PETHEMA). En total, se analizaron 745 sujetos (46 no tratados y 699 tratados) en este estudio tal y como se explica a continuación.

De los 571 pacientes diagnosticados en el HULaFe en ese periodo, 46 no recibieron tratamiento para la LMA. También se registraron los eventos cardíacos de estos 46 pacientes no tratados. Los 525 pacientes tratados restantes componían la cohorte global y la cohorte 1L. La cohorte 1L está compuesta por pacientes tratados de la cohorte global, pero se diferencia de ésta en su período de seguimiento: el seguimiento en la cohorte global fue hasta el último seguimiento registrado o muerte, mientras que en la Cohorte 1L el seguimiento fue hasta la fecha de primera R/R, muerte o último seguimiento en caso de ausencia de R/R. La mediana de la SG en la cohorte global fue de 11,4 meses (9,6-13,4 meses, IC 95%).

La cohorte 2L (n=327 pacientes) incluyó 216 pacientes de la cohorte global que fueron tratados por un primer episodio de R/R y 111 pacientes derivados de otras instituciones para el tratamiento de su primer episodio de R/R. Entre esos 111 pacientes también se incluyeron pacientes de HULaFe diagnosticados antes del 01/01/2011 pero con recaída durante el periodo de estudio.

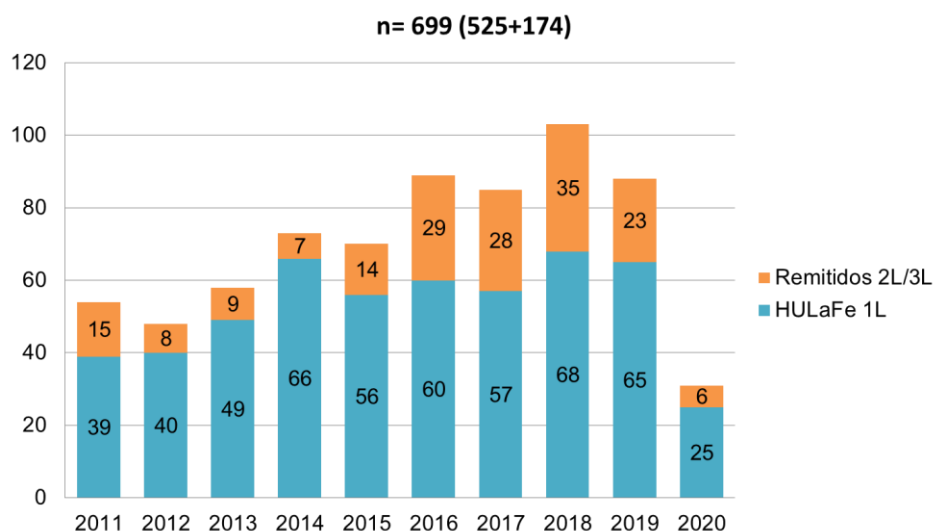
La cohorte 3L (n=189 pacientes) incluía 126 pacientes de la cohorte 2L que fueron tratados por un segundo episodio R/R y 63 pacientes derivados de otras instituciones para el tratamiento de su segundo o ulterior episodio R/R (50 y 13 pacientes, respectivamente).

La Figura 7 muestra el reclutamiento por año de todos los pacientes diagnosticados de LMA en HULaFe (Cohorte global), tanto si recibieron tratamiento como si no fueron tratados. El número de pacientes con diagnóstico de LMA aumentó hasta 2014 y permaneció estable hasta 2019, con entre 60 y 70 pacientes/año aproximadamente, con una disminución en la primera mitad del 2020.



**Figura 7.** Reclutamiento por año de los pacientes con nuevo diagnóstico de LMA

La Figura 8 muestra el ritmo de reclutamiento por año teniendo en cuenta los pacientes tratados tanto en primera línea como los reclutados en las Cohortes 2L y 3L. En 2020 se detectó una disminución del ritmo de reclutamiento coincidiendo con la pandemia por COVID-19.



**Figura 8.** Reclutamiento en las cohortes 1L y 2L/3L por año

## 5.2 Resultados de la Cohorte global

### 5.2.1 Características de los pacientes, la leucemia y el tratamiento de primera línea

La mediana de edad de los pacientes diagnosticados con LMA (n=571) en el estudio fue de 65 años, el 58% fueron hombres. Comparando el grupo de pacientes con antecedentes cardíacos relevantes (angina inestable, infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca o FEVI <50%) con el grupo de pacientes que no tenían esos antecedentes, los primeros eran significativamente más mayores (72 vs 64 años,  $p<0,001$ ), con mayor frecuencia eran hombres (73% vs 55%,  $p=0,004$ ), tenían un ECOG  $\geq 2$  (34% vs 23%,  $p=0,04$ ), y otras comorbilidades (91% vs 62%,  $p<0,001$ ). El resto de las características basales de la enfermedad aparecen en la Tabla 3. La Tabla 4 muestra las características de la cohort global en función del tratamiento de primera línea. Los pacientes tratados con quimioterapia intensiva (incluyendo ensayos clínicos) eran más jóvenes, con menor ECOG, menos comorbilidades tanto generales como cardiológicas.

**Tabla 3.** Características de los pacientes y la leucemia al diagnóstico en función de los antecedentes cardíacos relevantes

Característica	Global		Antecedentes cardíacos		No antecedentes cardíacos		P
	Mediana (rango)	n (%)	Mediana (rango)	n (%)	Mediana (rango)	n (%)	
<b>Total</b>		571 (100)		82 (14)		489 (86)	
<b>Edad, años</b>	65 (18-98)		72 (37-98)		64 (18-92)		<0,001*
<65		272 (48)		25 (30)		247 (51)	0,001
≥65		299 (52)		57 (70)		242 (49)	
<b>Sexo</b>		571		82		489	
Hombre		331 (58)		60 (73)		271 (55)	0,004
Mujer		240 (42)		22 (27)		218 (45)	
<b>ECOG</b>	1 (0-4)	571	1 (0-4)	82	1 (0-4)	489	0,001*
0-1		432 (76)		54 (66)		378 (77)	0,04
≥2		139 (24)		28 (34)		111 (23)	
<b>Comorbilidades</b>		571		82		489	
Sí		379 (66)		75 (91)		304 (62)	<0,001
No		192 (34)		7 (9)		185 (38)	
<b>Tipo de LMA</b>		571		82		489	
De novo		350 (61)		45 (55)		305 (62)	0,298
t-LMA		91 (16)		13 (16)		78 (16)	
SMD/SMPC		130 (23)		24 (29)		106 (22)	
<b>Subtipo FAB</b>		353		48		305	
M0		29 (8)		3 (6)		26 (9)	0,409



M1		72 (20)		8 (17)		64 (21)	
M2		87 (25)		16 (33)		71 (23)	
M4		83 (24)		6 (13)		77 (25)	
M5		55 (16)		9 (19)		46 (15)	
M6		22 (6)		5 (10)		17 (6)	
M7		5 (1)		1 (2)		4 (1)	
<b>OMS 2016</b>		<b>571</b>		<b>82</b>		<b>489</b>	
LMA-AGR		154 (27)		20 (24)		134 (27)	0,819
LMA-NOS		68 (12)		10 (12)		58 (12)	
LMA-CRM		240 (42)		41 (50)		199 (41)	
t-LMA		52 (9)		5 (6)		47 (10)	
Otros		12 (1,8)		1 (1)		11 (1,8)	
No disponible		45 (8)		5 (6)		40 (8)	
<b>Enfermedad extramedular</b>		<b>569</b>		<b>82</b>		<b>487</b>	
Sí		100 (18)		14 (17)		86 (18)	0,978
No		469 (82)		68 (83)		401 (82)	
<b>Leucocitos, <math>\times 10^9/L</math></b>	<b>8 (0,3-434,3)</b>	<b>571</b>	<b>8,2 (0,3-300,2)</b>	<b>82</b>	<b>8 (0,3-434,3)</b>	<b>489</b>	<b>0,640*</b>
≤ 5		241 (42)		35 (43)		206 (42)	0,705
5-10		68 (12)		11 (13)		57 (12)	
10-50		153 (27)		24 (29)		129 (26)	
> 50		109 (19)		12 (15)		97 (20)	
<b>Hemoglobina, g/dL</b>	<b>8,8 (2,9-15,5)</b>	<b>571</b>	<b>8,4 (5-12,9)</b>	<b>82</b>	<b>8,8 (2,9-15,5)</b>	<b>489</b>	<b>0,078*</b>

≤ 10		434 (76)		70 (85)		364 (74)	0,044
> 10		137 (24)		12 (15)		125 (26)	
<b>Plaquetas, x10<sup>9</sup>/L</b>	53 (1-1442)	570	47 (8-816)	81	54 (1-1442)	489	0,275*
≤ 20		109 (19)		16 (20)		93 (19)	0,997
> 20		461 (81)		65 (80)		396 (81)	
<b>Blastos en SP, %</b>		563		82		481	
≤ 50		417 (74)		64 (78)		353 (73)	0,451
> 50		146 (26)		18 (22)		128 (27)	
<b>Blastos en MO, %</b>	47 (0-100)	559	43 (14-100)	81	48 (0-100)	478	0,239*
≤ 30		158 (28)		28 (35)		130 (27)	0,339
>30-≤70		234 (42)		29 (36)		205 (43)	
> 70		167 (30)		24 (30)		143 (30)	
<b>Creatinina, mg/dL</b>	0,9 (0,1-7,4)	570	1 (0,2-5,4)	82	0,8 (0,1-7,4)	488	<0,001*
≤ 1,3		482 (85)		58 (71)		424 (87)	<0,001
> 1,3		88 (15)		24 (29)		64 (13)	
<b>Urea, mg/dL</b>	36 (6-174)	554	45 (18-158)	81	35 (6-174)	473	<0,001*
≤ 50		429 (77)		46 (57)		383 (81)	<0,001
> 50		125 (23)		35 (43)		90 (19)	
<b>Ácido úrico, mg/dL</b>	5 (1-29)	489	5,8 (1,4-17,1)	68	4,9 (1-29)	421	0,002*
≤ 7		398 (81)		48 (71)		350 (83)	0,022
> 7		91 (19)		20 (29)		71 (17)	
<b>Bilirrubina, mg/dL</b>	0,6 (0,1-6,2)	553	0,7 (0,1-2,3)	77	0,6 (0,1-6,2)	472	0,313*

≤ 1,2		484 (88)		68 (86)		416 (88)	0,813
> 1,2		69 (12)		11 (14)		58 (12)	
<b>AST, U/L</b>	22 (6-1085)	549	22 (7-185)	77	22 (6-1.085)	472	0,061*
≤ 50		482 (88)		69 (90)		413 (88)	0,821
> 50		66 (12)		8 (10)		58 (12)	
<b>ALT, U/L</b>	18 (3-714)	566	16 (3-125)	80	19 (3-714)	486	0,68*
≤ 50		504 (89)		75 (94)		429 (88)	0,207
> 50		62 (11)		5 (6)		57 (12)	
<b>Albúmina, g/dL</b>	3,7 (1,6-5,2)	518	3,7 (2,2-4,8)	69	3,7 (1,6-5,2)	449	0,148*
≤ 3,5		204 (39)		31 (45)		173 (39)	0,379
> 3,5		314 (61)		38 (55)		276 (61)	
<b>LDH, U/L</b>	521 (101-42630)	558	627 (149-11.800)		509 (101-42.630)		0,984*
≤ 600		307 (55)		38 (48)		269 (56)	0,181
> 600		251 (45)		42 (53)		209 (44)	
<b>Fibrinógeno, mg/dL</b>	487 (34-1150)	548	493 (162-1.002)	79	487 (34-1.150)	469	0,947*
≤ 170		6 (1)		1 (1)		5 (1)	0,67
> 170		542 (99)		78 (99)		464 (99)	
<b>TP</b>		501		70		431	
Prolongado		175 (35)		33 (47)		142 (33)	0,03
Normal		326 (65)		37 (53)		289 (67)	
<b>TTPa</b>		541		76		465	
Prolongado		73 (13)		10 (13)		63 (14)	0,917

Normal		468 (87)		66 (87)		401 (86)	
<b>Citogenética</b>		571 (100)		82 (100)		489	
Normal		211 (37)		34 (41)		177 (36)	0,8
Anormal		293 (51)		38 (46)		255 (52)	
No metafases		47 (8)		7 (9)		40 (8)	
No disponible		20 (4)		3 (4)		17 (3)	
<b>Riesgo citogenético</b>		517 (100)		74		443	
Favorable		27 (5)		1 (1)		26 (6)	0,185
Intermedio		307 (59)		49 (66)		258 (58)	
Adverso		183 (35)		24 (32)		159 (36)	
<b>FLT3-ITD</b>		517		77		440	
Positivo		79 (15)		9 (12)		70 (16)	0,437
Negativo		438 (85)		68 (88)		370 (84)	
<b>Ratio FLT3-ITD</b>		517		77		440	
<0,05		452 (87)		70 (91)		382 (87)	0,752
0,05-0,5		24 (5)		2 (3)		22 (5)	
0,5-0,8		23 (4)		3 (4)		20 (5)	
≥0,8		18 (3)		2 (3)		16 (4)	
<b>FLT3-TKD</b>		505		75		430	
Positivo		26 (13)		6 (8)		20 (5)	0,217
Negativo		479 (93)		69 (92)		410 (93)	
<b>NPM1</b>		514		77		437	

Positivo		119 (23)		18 (23)		101 (23)	0,924
Negativo		395 (77)		59 (77)		336 (77)	
<b>CEBPA</b>		571		82		489	
Positivo		14 (2)		2 (2)		12 (2)	0,427
Negativo		317 (56)		47 (57)		270 (55)	
No disponible		240 (42)		33 (40)		207 (42)	
<b>IDH</b>		571		82		489	
IDH1 positivo		23 (4)		3 (4)		20 (4)	0,67
IDH2 positivo		54 (9)		6 (7)		48 (10)	
Negativo		266 (47)		43 (52)		223 (46)	
No disponible		228 (40)		30 (37)		198 (40)	
<b>Esquema de tratamiento</b>							
Intensivo		218 (38)		19 (23)		199 (41)	0,043
Hipometilantes		7 (1)		2 (2)		5 (1)	
Bajas dosis Ara-C		68 (12)		11 (13)		57 (12)	
EC intensivo		67 (12)		9 (11)		58 (12)	
EC no intensivo		165 (29)		32 (39)		133 (27)	
Soporte		46 (8)		9 (11)		37 (8)	

\*p se refiere a la comparación de las variables continuas.

t-LMA: LMA relacionada con el tratamiento; SMD: síndrome mielodisplásico; SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico; LMA-AGR: LMA con alteraciones genéticas recurrentes; LMA-NOS: LMA no especificada de otra forma; LMA-CRM: LMA con cambios relacionados con mielodisplasia; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; Ara-C: citarabina; EC: ensayo clínico.

**Tabla 4.** Características de los pacientes y la leucemia al diagnóstico en función del tipo de tratamiento de primera línea

Característica	Intensiva		Hipometilantes		Basado en Ara-C dosis bajas		EC intensivo		EC no intensivo		Soporte		P
	Mediana (rango)	n (%)	Mediana (range)	n (%)	Mediana (rango)	n (%)	Mediana (rango)	n (%)	Mediana (rango)	n (%)	Mediana (rango)	n (%)	
<b>n (%)</b>		218 (46)		7 (1)		68 (13)		67 (13)		165 (31)		46 (9)	
<b>Edad, años</b>	54 (18-68)	218	69 (49-78)	7	71 (51-91)	68	63 (29-72)	67	74 (57-98)	165	77 (54-94)	46	<0,001*
<65		210 (96)		3 (43)		7 (10)		40 (60)		4 (2)		8 (17)	<0,001
≥65-<75		8 (4)		1 (14)		35 (51)		27 (40)		79 (48)		10 (22)	
≥75		0		3 (43)		26 (38)		0		82 (50)		28 (61)	
<b>Sexo</b>		218		7		68		67		165		46	
Hombre		121 (56)		5 (71)		42 (62)		40 (60)		97 (59)		26 (57)	0,897
Mujer		97 (45)		2 (29)		26 (38)		27 (40)		68 (41)		20 (43)	
<b>ECOG</b>	1 (0-4)	218	1 (0-2)	7	1 (0-4)	68	0 (0-3)	67	1 (0-4)	165	3 (0-4)	46	<0,001*
0-1		186 (85)		5 (71)		38 (56)		63 (94)		126 (76)		14 (30)	<0,001
≥2		32 (15)		2 (29)		31 (44)		4 (6)		39 (24)		32 (70)	
<b>Comorbilidades</b>		218		7		68		67		165		46	
Sí		108 (50)		5 (71)		52 (76)		40 (60)		131 (79)		42 (91)	<0,001
No		110 (50)		2 (29)		16 (24)		27 (40)		34 (21)		4 (9)	
<b>Tipo de LMA</b>		217		7		67		66		164		46	
De novo		158 (73)		1 (14)		31 (46)		44 (67)		94 (57)		20 (43)	<0,001
t-LMA		25 (12)		6 (86)		21 (31)		14 (21)		48 (29)		18 (39)	

SMD/SMPC		34 (16)		0		15 (22)		8 (12)		22 (13)		8 (17)	
<b>Subtipo FAB</b>		204		6		64		48		134		35	
M0		10 (5)		0		5 (8)		2 (4)		10 (7)		2 (6)	0,002
M1		35 (17)		0		6 (9)		16 (33)		14 (10)		1 (3)	
M2		42 (21)		0		11 (17)		4 (8)		27 (20)		4 (11)	
M4		36 (18)		0		9 (14)		8 (17)		23 (17)		7 (20)	
M5		28 (14)		0		7 (11)		6 (13)		10 (7)		4 (11)	
M6		10 (5)		1 (17)		2 (3)		1 (2)		8 (6)		0	
M7		2 (1)		0		0		0		2 (1)		1 (3)	
Otros/ND		41 (20)		5 (83)		24 (38)		11 (23)		40 (30)		16 (46)	
<b>OMS 2016</b>		218		7		68		67		164		46	
LMA-AGR		91 (42)		0		14 (21)		23 (34)		24 (15)		2 (4)	<0,001
LMA-NOS		29 (13)		0		8 (12)		5 (7)		23 (14)		3 (7)	
LMA-CRM		62 (28)		6 (86)		30 (44)		26 (39)		86 (52)		30 (65)	
t-LMA		18 (8)		0		13 (19)		5 (7)		11 (7)		5 (11)	
Otros		5 (2,5)		0		1 (1)		1 (1)		5 (3)		0	
No disponible		13 (6)		1 (14)		2 (3)		7 (10)		15 (9)		6 (13)	
<b>Enfermedad extramedular</b>		217		7		68		67		164		46	
Sí		48 (22)		0		9 (13)		11 (16)		27 (16)		5 (11)	0,213
No		169 (78)		7 (100)		59 (87)		56 (84)		137 (84)		41 (89)	
<b>Leucocitos, <math>\times 10^9/L</math></b>	10 (0,4-434,3)	218	2,7 (0,5-75)	7	8,9 (0,4-317,9)	68	6,8 (0,3-246,4)	67	5,7 (0,6-223,6)	165	13,7 (0,3-202)	46	0,041*
$\leq 5$		87 (40)		5 (71)		27 (40)		30 (45)		82 (50)		10 (22)	0,07

5-10		22 (10)		1 (14)		10 (15)		8 (12)		18 (11)		9 (20)	
10-50		62 (28)		0		15 (22)		14 (21)		45 (27)		17 (37)	
> 50		47 (22)		1 (14)		16 (24)		15 (22)		20 (12)		10 (22)	
<b>Hemoglobina, g/dL</b>	8,8 (3,8-15,5)	218	8,8 (6,9-14,3)	7	8,9 (4,8-13,9)	68	9,1 (5,3-13,1)	67	8,6 (3,8-14,2)	165	8,6 (2,9-12,7)	46	0,53*
≤ 10		159 (73)		5 (71)		52 (76)		49 (73)		134 (81)		35 (76)	0,55
> 10		59 (27)		2 (29)		16 (24)		18 (27)		31 (19)		11 (24)	
<b>Plaquetas, ×10<sup>9</sup>/L</b>	53 (2-1442)	218	54 (9-816)	7	42 (1-599)	68	73 (9-330)	67	54 (7-708)	165	32 (5-613)	45	0,004*
≤ 20		34 (16)		2 (29)		21 (31)		7 (10)		30 (18)		15 (33)	0,004
> 20		184 (84)		5 (71)		47 (69)		60 (90)		135 (82)		30 (67)	
<b>Blastos en SP, %</b>		214		7		68		67		163		44	
≤ 50		146 (68)		6 (86)		49 (72)		46 (69)		137 (84)		33 (75)	0,016
> 50		68 (32)		1 (14)		19 (28)		21 (31)		26 (16)		11 (25)	
<b>Blastos en MO, %</b>	58 (0-100)	216	28 (21-90)	7	57 (8-100)	67	50 (18-99)	67	38 (1-100)	165	37 (20-99)	37	<0,001*
≤ 30		47 (22)		4 (57)		16 (24)		17 (25)		60 (36)		14 (38)	0,021
>30-≤70		94 (44)		2 (29)		30 (45)		25 (37)		71 (43)		12 (32)	
> 70		75 (35)		1 (14)		21 (31)		25 (37)		34 (21)		11 (30)	
<b>Creatinina, mg/dL</b>	0,8 (0,1-6,9)	218	0,9 (0,6-3,6)	6	0,9 (0,4-3,2)	68	0,8 (0,4-7,4)	67	0,9 (0,4-3)	165	1,1 (0,3-5,4)	46	<0,001*
≤ 1,3		201 (92)		5 (83)		55 (81)		59 (88)		135 (82)		27 (59)	<0,001
> 1,3		17 (8)		1 (17)		13 (19)		8 (12)		30 (18)		19 (41)	
<b>Urea, mg/dL</b>	30 (6-174)	208	33 (21-64)	6	41 (18-149)	66	32 (10-134)	67	41 (12-156)	163	60 (23-158)	44	<0,001*



≤ 50		185 (89)		5 (83)		45 (68)		59 (88)		116 (71)		19 (43)	<0,001
> 50		23 (11)		1 (17)		21 (32)		8 (12)		47 (29)		25 (57)	
<b>Ácido úrico, mg/dL</b>	4,5 (1-14,6)	174	3,6 (1,7-7,6)	5	5,2 (2,3-17,1)	59	4,3 (2,3-29)	61	5,7 (1,3-15,8)	156	6,4 (1,4-15,7)	34	<0,001*
≤ 7		152 (87)		4 (80)		45 (76)		55 (90)		121 (78)		21 (62)	0,003
> 7		22 (13)		1 (20)		14 (24)		6 (10)		35 (22)		13 (38)	
<b>Bilirrubina, mg/dL</b>	0,6 (0,1-6,2)	212	0,7 (0,5-2,2)	5	0,7 (0,3-2,1)	64	0,6 (0,2-1,8)	67	0,7 (0,1-2,4)	164	0,8 (0,2-4,8)	41	<0,001*
≤ 1,2		179 (84)		3 (60)		55 (86)		66 (99)		149 (91)		32 (78)	0,003
> 1,2		33 (16)		2 (40)		9 (14)		1 (1)		15 (9)		9 (22)	
<b>AST, U/L</b>	23 (6-781)	210	23 (14-42)	6	25 (8-88)	66	21 (10-229)	63	20 (7-112)	159	26 (7-1085)	45	0,036*
≤ 50		181 (86)		6 (100)		57 (86)		58 (92)		147 (92)		33 (73)	0,008
> 50		29 (14)		0		9 (14)		5 (8)		12 (8)		12 (27)	
<b>ALT, U/L</b>	21 (3-714)	217	16 (8-37)	6	17 (5-120)	67	21 (7-306)	67	15 (3-146)	165	15 (6-593)	44	<0,001*
≤ 50		185 (85)		6 (100)		59 (88)		56 (84)		158 (96)		40 (91)	0,017
> 50		32 (15)		0		8 (12)		11 (16)		7 (4)		4 (9)	
<b>Albúmina, g/dL</b>	3,7 (1,6-5,1)	196	3,5 (3-4,4)	5	3,5 (2-4,8)	58	3,8 (2,4-5,2)	65	3,9 (2,2-5,2)	160	3,6 (1,7-4,9)	34	<0,001*
≤ 3,5		85 (43)		3 (60)		30 (52)		21 (32)		48 (30)		17 (50)	0,011
> 3,5		111 (57)		2 (40)		28 (48)		44 (68)		112 (70)		17 (50)	
<b>LDH, U/L</b>	618 (138-19.670)	213	383 (152-1.306)	6	637 (201-11.380)	65	309 (101-1.496)	66	426 (143-3.845)	164	941 (149-42.630)	44	<0,001*
≤ 600		100 (47)		5 (83)		33 (51)		49 (74)		105 (64)		16 (36)	<0,001
> 600		103 (53)		1 (17)		32 (49)		17 (26)		59 (36)		28 (64)	

<b>Fibrinógeno, mg/dL</b>	467 (34-1.150)	215	485 (287-658)	4	454 (238-831)	64	537 (274-944)	64	504 (145-1.002)	157	517 (93-867)	44	0,128*
≤ 170		3 (1)		0		0		0		1 (1)		2 (5)	0,24
> 170		212 (99)		4 (100)		64 (100)		64 (100)		156 (99)		42 (95)	
<b>Dímeros-D, ng/ml</b>	740 (39-128.400)	136	394 (394-394)	1	959 (142-99.000)	34	1632 (4-1828000)	62	1271 (11-523.300)	114	3358 (22-79.630)	20	0,001*
≤ 500		50 (37)		0		7 (21)		7 (11)		23 (20)		3 (15)	<0,001
> 500		86 (63)		1 (100)		27 (79)		55 (89)		91 (80)		17 (85)	
<b>TP</b>		186		5		63		62		144		41	
Prolongado		64 (34)		0		24 (38)		19 (31)		46 (32)		22 (54)	0,065
Normal		122 (66)		5 (100)		39 (62)		43 (69)		98 (68)		19 (46)	
<b>TTPa</b>		211		6		66		64		150		44	
Prolongado		41 (19)		2 (33)		11 (17)		2 (3)		12 (8)		5 (11)	0,002
Normal		170 (81)		4 (67)		55 (83)		62 (97)		138 (92)		39 (89)	
<b>Citogenética</b>		218		7		68		67		165		46	
Normal		82 (38)		4 (57)		35 (51)		26 (39)		60 (36)		5 (11)	<0,001
Anormal		115 (53)		1 (14)		28 (41)		37 (55)		85 (52)		26 (57)	
No metafases		18 (8)		2 (29)		4 (6)		4 (6)		15 (9)		4 (9)	
No disponible		3 (1)		0		1 (1)		0		5 (3)		11 (24)	
<b>Riesgo citogenético</b>		201		5		66		63		147		35	
Favorable		23 (11)		0		1 (2)		2 (3)		1 (1)		0	<0,001
Intermedio		119 (59)		4 (80)		45 (69)		41 (65)		86 (59)		12 (34)	
Adverso		59 (29)		1 (20)		20 (30)		20 (32)		60 (41)		23 (66)	

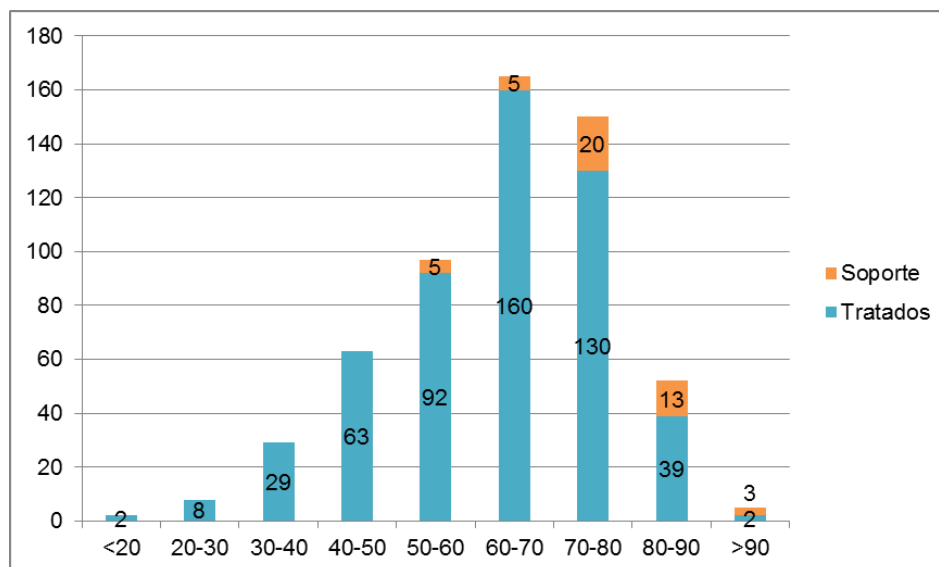
<b>Ratio FLT3-ITD</b>		200		3		56		67		159		32	
<0,05		168 (84)		3 (100)		51 (91)		50 (75)		149 (94)		31 (97)	0,016
0,05-0,5		9 (5)		0		3 (5)		7 (10)		4 (3)		1 (3)	
0,5-0,8		10 (5)		0		1 (2)		7 (10)		5 (3)		0	
≥0,8		13 (7)		0		1 (2)		3 (4)		1 (1)		0	
<b>FLT3-TKD</b>		199		3		56		66		158		32	
Positivo		11 (6)		0		2 (4)		5 (8)		5 (3)		3 (9)	0,058
Negativo		186 (93)		3 (100)		52 (93)		60 (91)		152 (96)		26 (81)	
No disponible		2 (1)		0		2 (4)		1 (2)		1 (1)		3 (9)	
<b>NPM1</b>		201		3		56		67		156		31	
Positivo		66 (33)		0		12 (21)		19 (28)		21 (13)		2 (6)	<0,001
Negativo		135 (67)		3 (100)		44 (79)		48 (72)		135 (87)		29 (94)	
<b>CEBPA</b>		218		7		68		67		165		46	
Positivo		6 (3)		0		2 (3)		1 (1)		5 (3)		0	<0,001
Negativo		98 (45)		1 (14)		27 (40)		51 (76)		122 (74)		18 (39)	
No disponible		114 (52)		6 (86)		39 (57)		15 (23)		38 (23)		28 (61)	
<b>IDH</b>		218		7		68		67		165		46	
IDH1 positivo		5 (2)		0		1 (1)		7 (10)		9 (5)		1 (2)	<0,001
IDH2 positivo		19 (9)		0		4 (6)		9 (13)		20 (12)		2 (4)	
Negativo		111 (51)		1 (14)		20 (29)		39 (58)		83 (50)		12 (26)	
No disponible		83 (38)		6 (86)		43 (63)		12 (18)		53 (32)		31 (67)	
<b>Antecedentes cardíacos<sup>#</sup></b>		218		7		68		67		165		46	
Sí		19 (9)		2 (29)		11 (16)		9 (13)		32 (19)		9 (20)	0,043

No		199 (91)		5 (71)		57 (84)		58 (87)		133 (81)		37 (80)	
<b>Antraciclina previa</b>		218		7		68		67		165		46	
Sí		5 (2)		1 (14)		6 (9)		4 (6)		4 (2)		7 (15)	0,001
No		213 (98)		6 (86)		62 (91)		63 (94)		161 (98)		39 (85)	

\*p se refiere a la comparación de las variables continuas. #Antecedentes cardíacos relevantes

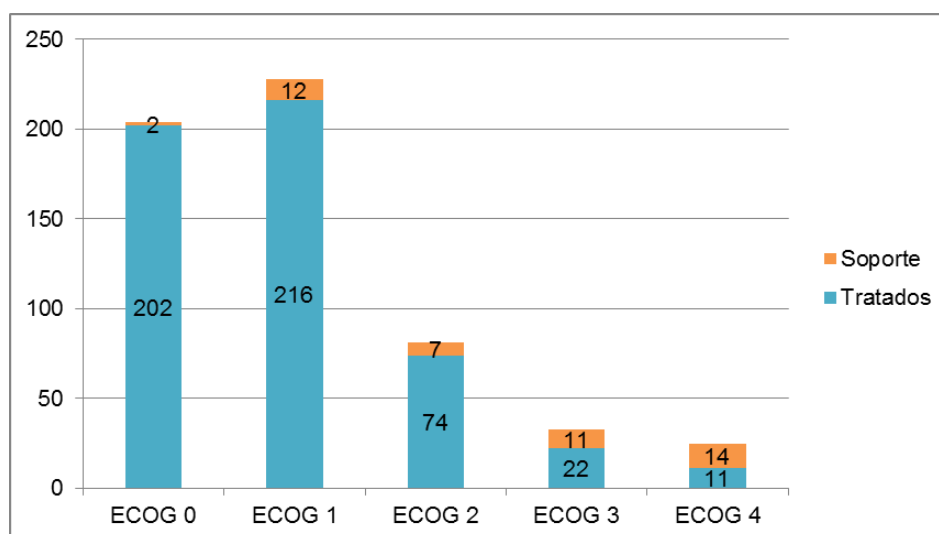
t-LMA: LMA relacionada con el tratamiento; SMD: síndrome mielodisplásico; SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico; LMA-AGR: LMA con alteraciones genéticas recurrentes; LMA-NOS: LMA no especificada de otra forma; LMA-CRM: LMA con cambios relacionados con mielodisplasia; ND: no disponible; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; Ara-C: citarabina; EC: ensayo clínico.

La Figura 9 muestra la distribución de los pacientes en función de la edad al diagnóstico y de si fueron o no tratados en primera línea.



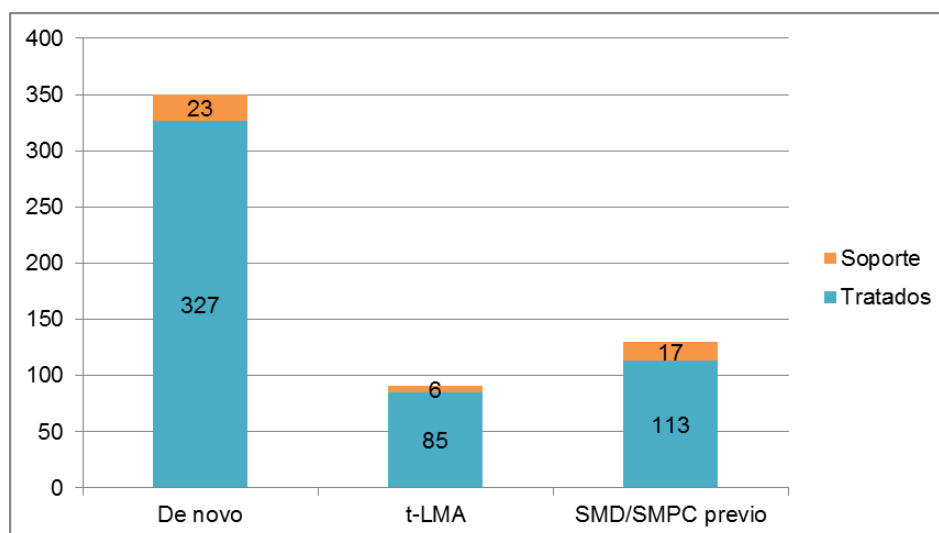
**Figura 9.** Distribución de la edad al diagnóstico de la LMA (n=571)

Un ECOG superior o igual a 2 fue más frecuente en los pacientes que no recibieron tratamiento específico para su LMA, como muestra la Figura 10.



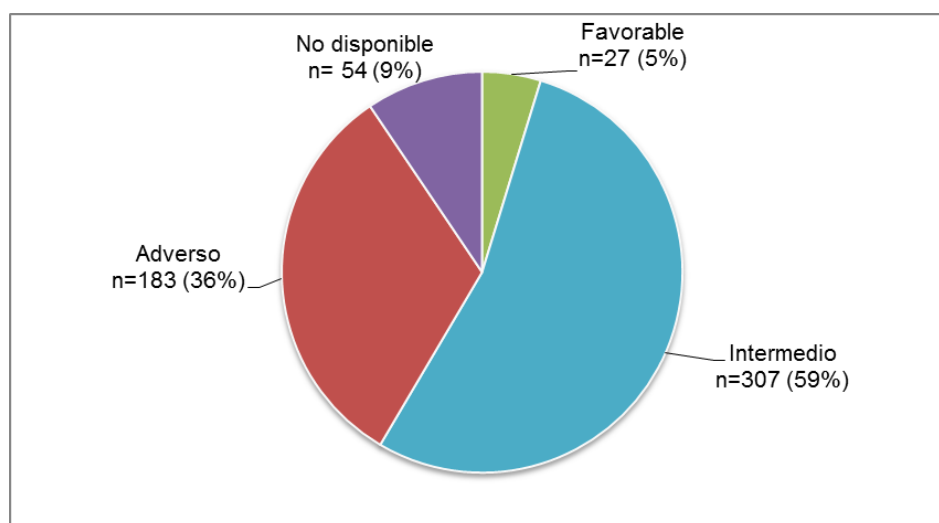
**Figura 10.** Distribución del ECOG al diagnóstico de la LMA (n=571)

El 39% de los pacientes al diagnóstico tenía una LMA relacionada a terapia o secundaria a SMD o SMPC (Figura 11).



**Figura 11.** Tipo de la LMA al diagnóstico (n=571)

El riesgo citogenético según la clasificación del MRC estuvo disponible en el 91% de los pacientes, el riesgo más frecuente fue el intermedio (Figura 12).



**Figura 12.** Riesgo citogenético al diagnóstico de la LMA (n=571)

En cuanto a la situación cardiológica de base, el 38% de los pacientes tenía algún tipo de antecedente cardíaco, y el 46% llevaba alguna medicación cardiológica. Un 12% de los pacientes tenía un QTcF >450 ms al diagnóstico, y un 3% una FEVI <50%. Un 7% de los pacientes tenía síntomas de insuficiencia cardíaca al diagnóstico y un 2% de isquemia cardíaca (Tabla 5).

**Tabla 5.** Características cardíacas de los pacientes al diagnóstico

Característica	Todos los pacientes al diagnóstico n=571	
	Mediana (rango)	Número de pacientes n (%)
<b>Antecedentes cardíacos relevantes</b>		571
Sí		82 (14)
No		489 (86)
<b>Cualquier antecedente cardíaco</b>		571
Sí		215 (38)
No		356 (62)
<b>Medicación cardiológica de base</b>		571
Sí		265 (46)
No		306 (54)
<b>Medicación cardiológica de base (número de principios activos)</b>	0 (0-9)	571
0		306 (54)
1-2		176 (31)
3-4		73 (13)
>4		16 (3)
<b>ECG basal</b>		571
Normal		278 (49)
Anormal no clínicamente significativo		128 (22)
Anormal clínicamente significativo		17 (3)
No disponible		148 (26)
<b>QTcF basal en ECG</b>	421 (347-556)	409
QTcF <450		359 (88)
QTcF 450-480		38 (9)
QTcF 481-500		7 (2)
QTcF >500		5 (1)
<b>Ecocardiograma basal</b>		571
Normal		242 (42)
Anormal		70 (12)
No disponible		259 (45)

<b>FEVI basal</b>	66 (35-92)	221
<50		6 (3)
≥50		215 (97)
<b>Insuficiencia cardíaca al diagnóstico</b>		571
Sí		39 (7)
No		532 (93)
<b>NYHA basal</b>	0 (0-4)	571
0		532 (93)
1		12 (2)
2		11 (2)
3		13 (2)
4		3 (1)
<b>Isquemia cardíaca al diagnóstico</b>		571
Sí		11 (2)
No		560 (98)

ECG; electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association

Un 8% (n=46) de los pacientes no recibieron tratamiento para su LMA. En total 525 sí recibieron quimioterapia para su LMA: 50% con quimioterapia intensiva, de los cuales el 12% fueron incluidos en algún ensayo clínico. Teniendo en cuenta tanto los pacientes en ensayo como fuera de ensayo, 35 (6%) recibieron inhibidor de FLT3 o placebo (Tabla 6).

Los 240 pacientes restantes recibieron esquemas de baja intensidad, el 29% de ellos incluidos en ensayo clínico, la mayoría de los cuales incluían hipometilantes (20%). De los pacientes tratados en ensayos no intensivos, 10 recibieron venetoclax/placebo, 6 recibieron inhibidor de IDH2, 3 recibieron inhibidor de IDH1/placebo, y un paciente recibió gilteritinib como ITK.



**Tabla 6.** Tratamiento de primera línea para la LMA

Aproximación terapéutica	Esquema	Número de pacientes n=571 (%)
<b>Quimioterapia intensiva</b>		218 (38)
	IDA + Ara-C (3+7)	195 (34)
	IDA + Ara-C (2+5)	3 (1)
	FLAG-IDA (fludarabina + Ara-C + IDA)	10 (2)
	IDA + Ara-C (3+7) + midostaurina	4 (1)
	Alo-TPH directo	4 (1)
	Otra quimioterapia intensiva	2 (0,3)
<b>Tratamiento no intensivo</b>		75 (13)
	Azacitidina	6 (1)
	Decitabina	1 (0.2)
	FLUGA (fludarabina + Ara-C dosis bajas)	68 (12)
<b>Ensayo clínico</b>		232 (41)
<b>Intensivo</b>		67 (12)
	Intensiva + inhibidor FLT3/placebo	31 (5)
	Intensivo sin inhibidor FLT3	36 (6)
<b>No intensivo</b>		165 (29)
	Basado en hipometilante	116 (20)
	Basado en Ara-C dosis bajas	49 (9)
<b>Tratamiento de soporte</b>		46 (8)

IDA: idarubicina; Ara-C: citarabina; Alo-TPH: trasplante alogénico

### 5.2.2 Incidencia de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte global

La mediana de seguimiento de los pacientes vivos de la cohorte global fue de 52 meses (rango 15-125 meses).

En total se registraron 26 eventos cardíacos mortales entre 571 pacientes (incidencia de 4,6%). La incidencia de evento cardíaco mortal entre los 46 pacientes no tratados fue del 15,2% (7 de 46). Como el objetivo primario de la Tesis era la incidencia acumulada (IA) de los acontecimientos cardíacos mortales, se realizaron el resto de cálculos en los 525 pacientes que recibieron tratamiento para la LMA. Entre ellos, 19 pacientes experimentaron un evento cardíaco mortal (incidencia del 3,6%),

con una IA del 2% a los 6 meses y del 6,7% en el último seguimiento (9 años estimados). La incidencia acumulada de eventos mortales fue significativamente superior en los pacientes con antecedentes cardíacos graves (IA 20,1% vs 4,9% en el último seguimiento,  $p<0,001$ ), tal y como se muestra en la Tabla 7 y en la Figura 13.

En cuanto a los eventos no mortales, 288 pacientes (54,9%) desarrollaron al menos un evento no mortal. La IA de los eventos cardíacos no mortales fue del 43,7% a los 6 meses y del 56,9% a los 9 años (Tabla 7). La incidencia acumulada de eventos no mortales fue significativamente superior en el grupo de pacientes mayores de 65 años (IA 64,4% vs 49,9% a los 9 años,  $p<0,001$ ), en aquellos con antecedente cardiológico relevante (IA 73% vs 54,6% a los 9 años,  $p=0,004$ ), y en los incluidos en ensayo clínico en primera línea (IA 65,2% vs 50,8% a los 9 años,  $p<0,001$ ). La Figura 14 muestra la incidencia acumulada de los eventos no mortales.

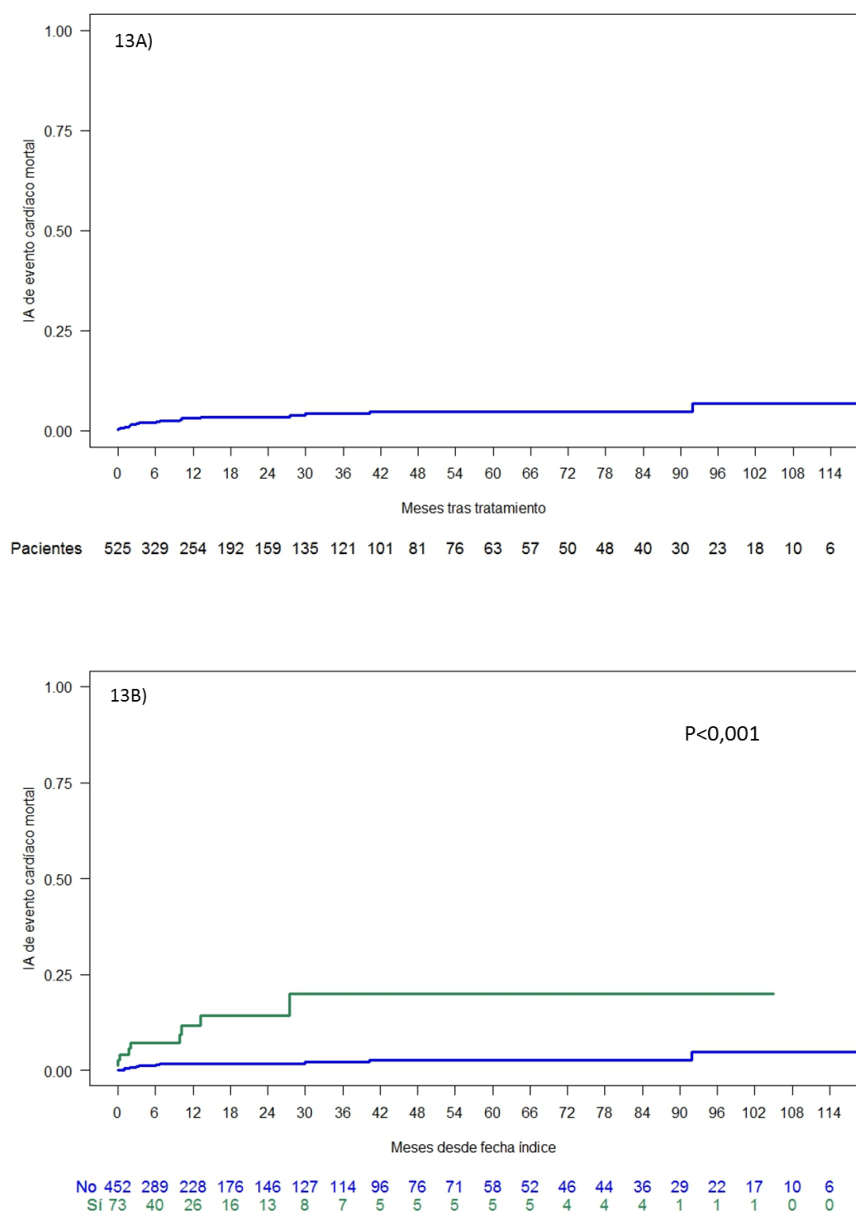
Se analizó también el impacto de cualquier tipo de antecedente cardiológico en el desarrollo de los eventos cardíacos. El grupo de pacientes con cualquier tipo de antecedente previo tuvo mayor IA de eventos no mortales (IA 70,6% vs 49,7% a los 9 años,  $p<0,001$ ), y también mortales (IA 10,7% vs 4,1% a los 9 años,  $p<0,001$ ).

**Tabla 7.** Incidencia de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte global

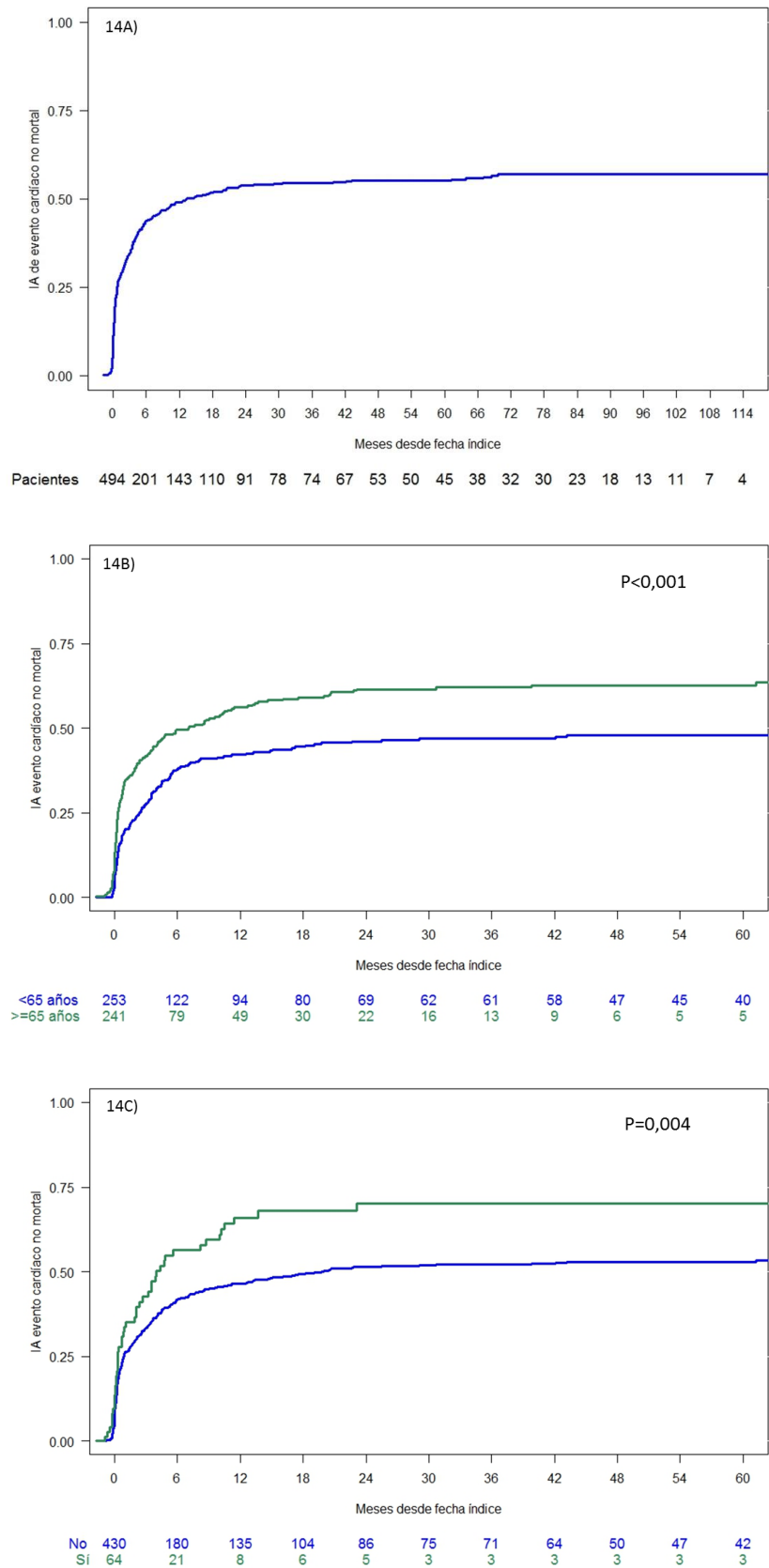
	No evento cardíaco	P*	Evento cardíaco no mortal				Evento cardíaco mortal			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	218 (42)		288 (54,9)	43,7	56,9		19 (3,6)	2	6,7	
<b>Edad, años</b>	218		288				19			
<65	128 (48,5)	0,005	127 (48,1)	37,8	49,9	<0,001	9 (3,4)	1,6	5,9	0,25
≥65	90 (34,5)		161 (61,7)	49,7	64,4		10 (3,8)	2,5	6,8	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	218		288				19			
No	202 (44,7)	<0,001	240 (53,1)	41,8	54,6	0,004	10 (2,2)	1,2	4,9	<0,001
Sí	16 (21,9)		48 (65,8)	56,4	73		9 (12,3)	7,2	20,1	
<b>Antraciclina previa</b>	218		288				19			
No	207 (42,1)	0,51	268 (54,5)	43,3	56,3	0,49	17 (3,5)	1,7	6,5	0,22
Sí	11 (33,3)		20 (60,6)	50,5	60,7		2 (6,1)	6,7	6,7	
<b>ECOG</b>	218		288				19			
<2	173 (41,4)	0,99	230 (55)	43,3	57,2	0,63	15 (3,6)	2	6,7	0,56
≥2	45 (42,1)		58 (54,2)	45,5	56,1		4 (3,7)	1,9	5,5	
<b>FLT3-ITD</b>	197		269				19			
Negativo	161 (39,5)	0,44	230 (56,4)	44,2	58,8	0,52	17 (4,2)	2,3	7,8	0,53
Positivo	36 (46,8)		39 (50,7)	43,1	51,3		2 (2,6)	1,4	3,1	
<b>Tratamiento</b>	218		288				19			

Intensivo	125 (43,9)	0,5	150 (52,6)	42,5	54,7	0,17	10 (3,5)	1,9	6,3	0,37
No intensivo	93 (38,8)		138 (57,5)	45,2	59,6		9 (3,8)	2,2	6,8	
<b>EC en 1L</b>	218		288				19			
No	140 (47,8)	0,004	145 (49,5)	37,4	50,8	<0,001	8 (2,7)	1,1	5,4	0,06
Sí	78 (33,6)		143 (61,6)	51,8	65,2		11 (4,7)	3,2	6,5	
<b>ITK en 1L</b>	218		288				19			
No	204 (41,9)	0,75	265 (54,4)	42,8	56,3	0,28	18 (3,7)	2,2	4,8	0,76
Sí	14 (36,8)		23 (60,5)	55,3	60,7		1 (2,6)	0	3,1	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento

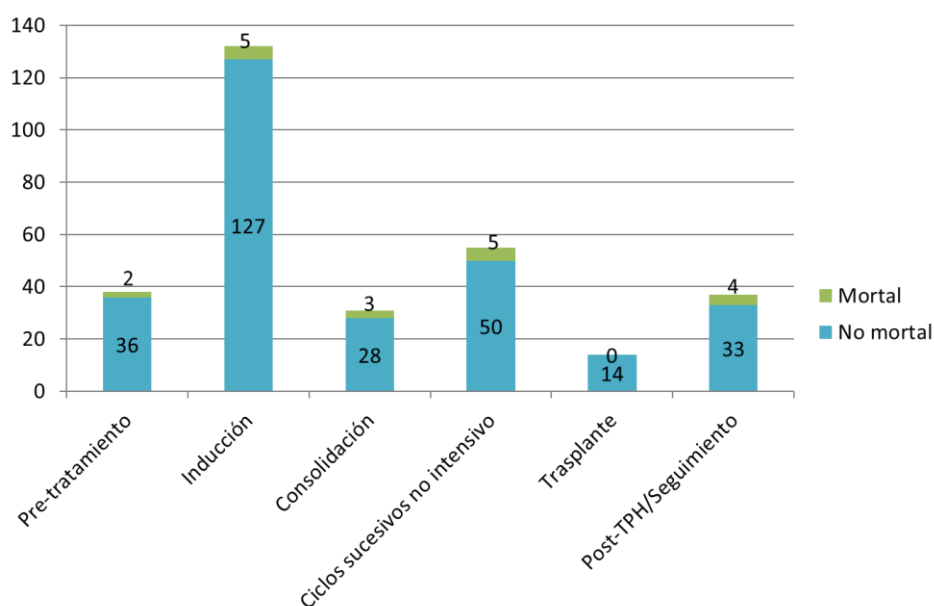


**Figura 13.** Incidencia acumulada de eventos cardíacos mortales. 13A) IA de eventos mortales; 13B) IA de eventos mortales en función de antecedentes cardíacos relevantes



**Figura 14.** Incidencia acumulada de eventos cardíacos no mortales. 14A) IA de eventos no mortales; 14B) IA de eventos no mortales en función de la edad; 14C) IA de eventos no mortales en función de antecedentes cardíacos relevantes

De los 307 pacientes que presentaron evento cardíaco, el 43% (n=132) de ellos presentaron el primer evento durante el primer ciclo (inducción/ciclo 1 si esquema no intensivo), mientras que el 12% (n=38) lo desarrolló antes de iniciar tratamiento, el 10% (n=31) durante las consolidaciones, el 18% (n=55) en ciclos sucesivos no intensivos, el 5% (n=14) durante el periodo de TPH, y el 12% (n=37) durante el seguimiento, tal y como muestra la Figura 15.



**Figura 15.** Momento de aparición de los eventos cardíacos mortales y no mortales

### 5.2.2.1 Resumen de los eventos cardíacos mortales en la cohorte global

A continuación, se resume y se describen los 19 acontecimientos mortales detectados en los 525 pacientes tratados en la primera línea (Tabla 8). Seis de esos eventos corresponden a muerte súbita o parada cardíaca/cardiorrespiratoria, que en alguno de los casos pudo deberse a otra causa subyacente especialmente en pacientes con LMA en actividad (por ejemplo, hemorragia intracraneal), pero que ante ausencia de causa evidente se registró de esta forma, entrando en la categoría de eventos de arritmia (como se describió en el Apartado 4.3.2).

**Tabla 8.** Descripción de todos los eventos mortales en la cohorte global

Paciente	Edad	Sexo	Momento	Causa de muerte	Descripción
1	57	Mujer	Consolidación	Parada cardiorrespiratoria	Tras ciclo 1 de consolidación: refractorio a drogas vasoactivas y reanimación
2	60	Mujer	Seguimiento/Recaída	Asistolia	Shock séptico con disfunción de ventrículo izquierdo con insuficiencia renal durante FLAG-IDA por recaída extramedular
3	66	Hombre	Seguimiento	Edema pulmonar	Edema pulmonar con LMA en actividad tras ciclos no intensivos (FLUGA)
4	48	Hombre	Seguimiento	Parada cardiorrespiratoria	Muerte súbita 7 años tras TPH durante ingreso por infección no considerada inicialmente de gravedad
5	76	Hombre	Seguimiento/Recaída	Derrame pericárdico	Derrame pericárdico con LMA refractaria a 4 líneas y neumonía concomitante
6	72	Mujer	Inducción	Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca grave y fallo hepático secundario con disfunción biventricular grave (ecocardiograma normal 4 meses antes), tras primer ciclo no intensivo (ensayo clínico)
7	62	Mujer	Seguimiento/Recaída	Insuficiencia cardíaca	Edema pulmonar y neumonía con LMA en actividad (después de segunda línea)
8	76	Mujer	Ciclos sucesivos no intensivos	Parada cardiorrespiratoria	Muerte durante la noche (sospecha de evento tromboembólico) tras inicio de primer ciclo no intensivo (azacitidina)
9	67	Hombre	Ciclos sucesivos no intensivos	Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca tras ciclo de quimioterapia no intensiva (FLUGA)
10	59	Mujer	Post-TPH (tras	Disfunción sistólica de	Disfunción sistólica (2 líneas previas incluido TPH)



			recaída)	ventrículo izquierdo	
<b>11</b>	37	Hombre	Inducción	Enfermedad válvula aórtica	Insuficiencia aórtica grave con rotura válvula aórtica por endocarditis
<b>12</b>	65	Hombre	Seguimiento/ Recaída	Edema pulmonar	Edema pulmonar tras azacitidina con LMA en progresión
<b>13</b>	66	Mujer	Ciclos sucesivos no intensivos	Edema pulmonar	Edema pulmonar tras ciclo 1 de azacitidina con LMA en actividad
<b>14</b>	62	Hombre	Seguimiento/ Recaída	Edema pulmonar	Edema pulmonar tras 2 ciclos de citarabina a dosis altas (tratamiento de rescate tras recaída)
<b>15</b>	79	Hombre	Seguimiento/ Recaída	Parada cardiorrespiratoria	Parada cardiorrespiratoria tras transfusión, con LMA en actividad
<b>16</b>	63	Hombre	Seguimiento/ Recaída	Insuficiencia cardíaca	Tratamiento de rescate con FLUGA (tras 3+7), insuficiencia cardíaca en contexto de fibrilación auricular que no responde a medidas farmacológicas
<b>17</b>	76	Hombre	Ciclos sucesivos no intensivos	Muerte súbita	Muerte súbita en domicilio tras 2 ciclos de tratamiento no intensivo (ensayo clínico)
<b>18</b>	64	Hombre	Inducción	Insuficiencia cardíaca	Shock cardiogénico antes de inicio de consolidación con disminución grave de la fracción de eyección
<b>19</b>	66	Hombre	Seguimiento/ Recaída	Edema pulmonar	Edema pulmonar con LMA en actividad tras 1 ciclo de tratamiento intensivo de rescate (ensayo clínico)

### 5.2.3 Incidencia de eventos cardíacos según el grado CTCAE en la cohorte global

Se analizó la incidencia de eventos cardíacos según el grado por la clasificación CTCAE (grado 1-2 frente a grado 3-4 frente a grado 5). La Tabla 9 muestra la incidencia acumulada de eventos cardíacos según el grado: la IA de eventos grado 1-2 fue de 13,4% a los 6 meses y 20,6% a los 9 años, y la de grado 3-4 fue de 30,1% a los 6 meses y 42,6% a los 9 años (Figura 16). En el análisis univariable, los pacientes incluidos en ensayo clínico (IA a los 9 años 30% vs 16,7%,  $p=0,03$ ) y que recibieron inhibidor de FLT3 o placebo (IA a los 9 años 40,8% vs 24,3%,  $p=0,019$ ) presentaron mayor IA de eventos grado 1-2. En cuanto a los eventos grado 3-4, los pacientes mayores de 65 años (IA a los 9 años 52% vs 34,4%,  $p<0,001$ ), con antecedentes cardíacos relevantes (IA a los 9 años 60,3% vs 40,1%,  $p=0,01$ ), con ECOG  $\geq 2$  (IA a los 9 años 48,2% vs 41,1%,  $p=0,042$ ), tratados con esquemas no intensivos (IA a los 9 años 49,4% vs 37,5%,  $p=0,004$ ), e incluidos en ensayos clínicos (IA a los 9 años 46,9% vs 38,4%,  $p=0,017$ ) tuvieron mayor IA de eventos grado 3-4.

Se analizó también el impacto de cualquier tipo de antecedente cardiológico previo. La IA de los eventos grado 1-2 fue similar en los dos grupos. En el análisis univariable, la IA de eventos grado 3-4 fue significativamente superior en los pacientes con cualquier tipo de antecedente cardiológico (IA 59,4% vs 34,5% a los 9 años,  $p<0,001$ ), así como la de eventos grado 5 (IA 10,7% vs 4,1% a los 9 años,  $p=0,004$ ).

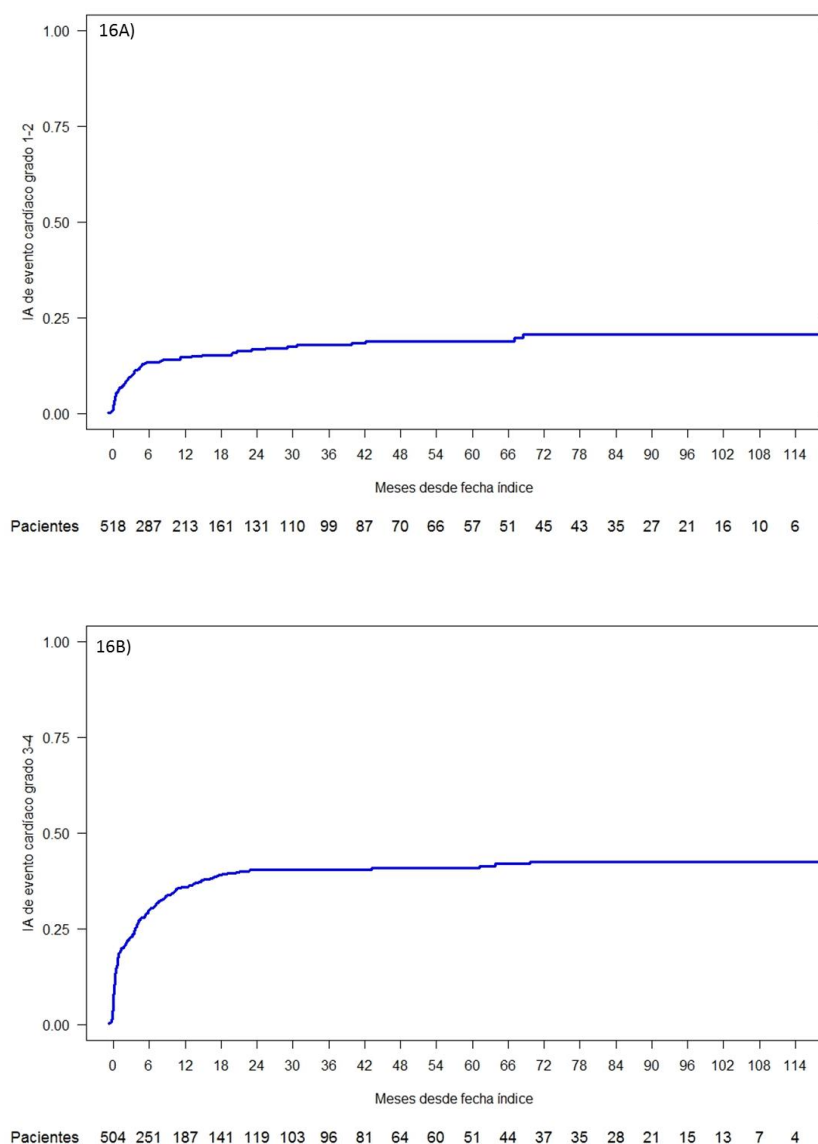
De los 205 pacientes que presentaron eventos cardíacos grado 3-4 a lo largo de la evolución de la enfermedad, 24 (11,7%) de ellos había presentado antes al menos un evento grado 1-2. Teniendo en cuenta a los 19 pacientes que presentaron evento mortal, en el caso de 9 (47,4%) de ellos el evento mortal fue el primero en ocurrir, mientras que 4 (21,1%) tuvieron eventos grado 1-2 y 6 (31,6%) pacientes tuvieron eventos grado 3-4 previamente al evento mortal. Por otro lado, de los 108 pacientes tuvieron en primer lugar un evento grado 1-2, 26 (24,1%) desarrollaron posteriormente un evento grado 3 a 5.

**Tabla 9.** Incidencia de eventos cardíacos según el grado (no evento vs grado 1-2 vs grado 3-4 vs grado 5)

	No evento	P*	Evento cardíaco grado 1-2				Evento cardíaco grado 3-4				Evento cardíaco grado 5			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	218 (41,5)		83 (15,8)	13,4	20,6		205 (39)	30,1	42,6		19 (3,6)	2	6,7	
<b>Edad,</b>	218		83				205				19			
<65 años	128 (48,5)	0,004	43 (16,3)	13	18,8	0,48	84 (31,8)	23,6	34,4	<0,001	9 (3,4)	1,6	5,9	0,25
≥65 años	90 (34,5)		40 (15,3)	13,8	26,5		121 (46,4)	36,7	52		10 (3,8)	2,5	6,8	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	218		83				205				19			
No	202 (44,7)	<0,001	71 (15,7)	13	20,1	0,38	169 (37,4)	28,6	40,1	0,01	10 (2,2)	1,2	4,9	<0,001
Sí	16 (21,9)		12 (16,4)	16	24,7		36 (49,3)	39,4	60,3		9 (12,3)	7,2	20,1	
<b>Antraciclina previa</b>	218		83				205				19			
No	207 (42,1)	0,61	76 (15,5)	13,4	19,4	0,22	192 (39)	29,5	42,4	0,63	17 (3,5)	1,7	6,5	0,22
Sí	11 (33,3)		7 (21,2)	13,2	25,5		13 (39,4)	39,9	46,9		2 (6,1)	6,7	6,7	
<b>ECOG</b>	218		83				205				19			
<2	173	0,19	73 (17,5)	14,9	21,9	0,13	157 (37,6)	27,5	41,1	0,042	15 (3,6)	2	6,7	0,56

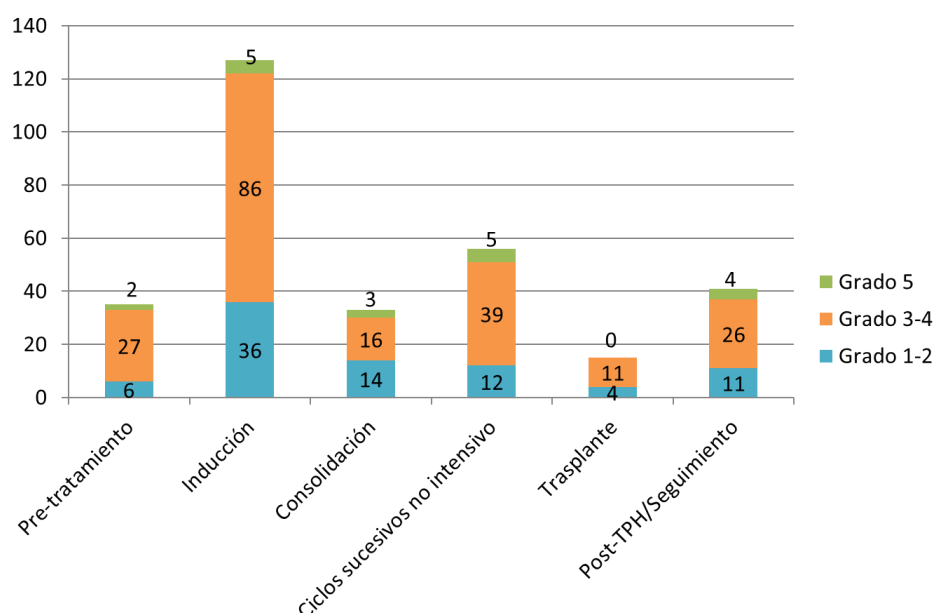
	(41,4)													
≥2	45 (42,1)		10 (9,4)	6,3	17		48 (44,9)	40,3	48,2		4 (3,7)	1,9	5,5	
<b>FLT3-ITD</b>	197		79				190				19			
Negativo	161 (39,5)	0,59	69 (16,9)	14,2	22,3	0,37	161 (39,5)	29,4	43,5	0,84	17 (4,2)	2,3	7,8	0,53
Positivo	36 (46,8)		10 (13)	11,4	15,5		29 (37,7)	31,7	38,9		2 (2,6)	1,4	3,1	
<b>Tratamiento</b>	218		83				205				19			
Intensivo	125 (43,9)	0,08	52 (18,3)	15,2	21,4	0,39	98 (34,4)	26,2	37,5	0,004	10 (3,5)	1,9	6,3	0,37
No intensivo	93 (38,8)		31 (12,9)	11,1	22,6		107 (44,6)	34,7	49,4		9 (3,8)	2,2	6,8	
<b>EC en 1L</b>	218		83				205				19			
No	140 (47,8)	0,01	40 (13,7)	10	16,7	0,03	105 (35,8)	26,8	38,4	0,017	8 (2,7)	1,1	5,4	0,06
Sí	78 (33,6)		43 (18,5)	17,8	30		100 (43,1)	34,3	46,9		11 (4,7)	3,2	6,5	
<b>ITK en 1L</b>	218		83				205				19			
No	204 (41,9)	0,33	73 (15)	4,9	24,3	0,019	192 (39,4)	15,5	42,3	0,79	18 (3,7)	2,2	4,8	0,76
Sí	14 (36,8)		10 (26,3)	5,4	40,8		13 (34,2)	8,2	53,5		1 (2,6)	0	3,1	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; # Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



**Figura 16.** IA de eventos según CTCAE. 16A) Grado 1-2. 16B) Grado 3-4

La Figura 17 muestra la distribución de los eventos según el momento de aparición del evento cardíaco de mayor grado.



**Figura 17.** Momento de aparición de los eventos cardíacos según el grado

#### 5.2.4 Incidencia de eventos de prolongación del intervalo QT del ECG en la cohorte global

En total, 73 pacientes presentaron al menos un evento de prolongación del intervalo QTcF, 59 (11,2%) grado 1-2 y 14 (2,7%) grado 3. No hubo ningún evento grado 4 ni 5 (no se detectó ninguna *torsade de pointes* en la cohorte de estudio). Los pacientes mayores de 65 años ( $p=0,01$ ), con cardiopatía previa ( $p=0,015$ ), incluidos en ensayo clínico ( $p<0,001$ ) y que recibieron ITK ( $p=0,041$ ) tuvieron mayor incidencia de prolongación del intervalo QTcF (Tabla 10).

En cuanto a la incidencia acumulada, la IA de prolongación del intervalo QTcF grado 3-4 fue de 1,5% a los 6 meses y 3,1% a los 9 años (Figura 18), y fue similar en todos los grupos de pacientes analizados. La IA de prolongación del intervalo QTcF grado 1-2 fue de 8,4% a los 6 meses y 11,6% a los 9 años (Figura 18), y fue significativamente superior en el análisis univariable en los pacientes mayores de 65 años (IA 16% vs 7,6% a los 9 años,  $p=0,007$ ), con cardiopatía previa relevante (IA 20,9% vs 10,2% a los 9 años,  $p=0,008$ ), incluidos en ensayo clínico (IA 20,5% vs 5,8% a los 9 años,  $p<0,001$ ) y tratados con ITK (IA 24,4% vs 10,6% a los 9 años,  $p=0,008$ ).

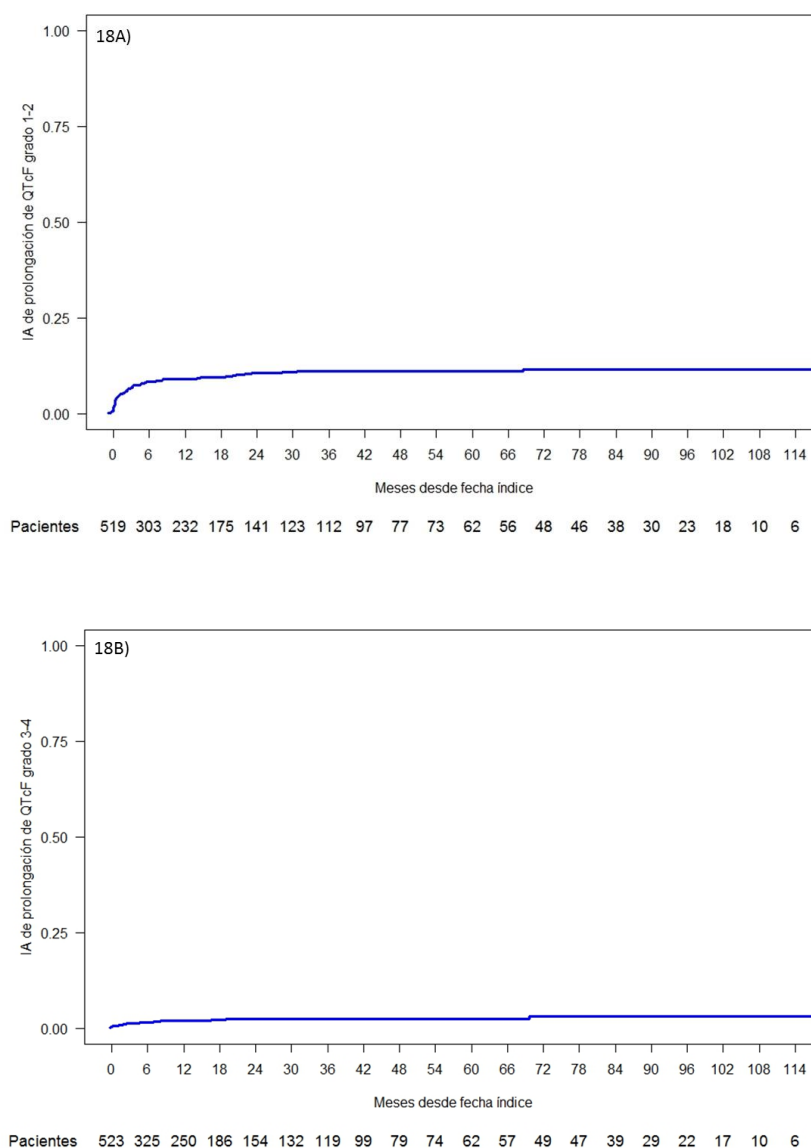
**Tabla 10.** Incidencia de prolongación del intervalo QTcF según el grado (no prolongación vs grado 1-2 vs grado 3-4) en la cohorte global

	No prolongación QT	P*	Prolongación de intervalo QTcF grado 1-2				Prolongación de intervalo QTcF grado 3-4			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	452 (86)		59 (11,2)	8,4	11,6		14 (2,7)	1,5	3,1	
<b>Edad,</b>	452		59				14			
<65 años	234 (88,6)	0,01	20 (7,6)	6,1	7,6	0,007	10 (3,8)	1,5	4,3	0,16
≥65 años	218 (83,5)		39 (14,9)	10,8	16		4 (1,5)	1,5	1,5	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	452		59				14			
No	397 (87,8)	0,015	44 (9,7)	7,3	10,2	0,008	11 (2,4)	1,8	2,5	0,38
Sí	55 (75,3)		15 (20,6)	15,1	20,9		3 (4,1)	0	6	
<b>Antraciclina previa</b>	452		59				14			
No	425 (86,4)	0,75	54 (11)	8,1	11,2	0,49	13 (2,6)	1,4	3,1	0,87
Sí	27 (81,8)		5 (15,2)	12,1	12,1		1 (3)	3,3	3,3	
<b>ECOG</b>	452		59				14			
<2	356 (85,2)	0,48	50 (12)	8,9	12,4	0,29	12 (2,9)	1,4	3,4	0,56
≥2	96 (89,7)		9 (8,4)	6,6	8,6		2 (1,9)	1,9	1,9	
<b>FLT3-ITD</b>	416		57				12			
Negativo	347 (85,1)	0,5	51 (12,5)	9,1	13	0,26	10 (2,5)	1,2	3	0,96
Positivo	69 (89,6)		6 (7,8)	6,5	7,9		2 (2,6)	1,3	2,7	
<b>Tratamiento</b>	452		59				14			

Intensivo	245 (86)	0,38	30 (10,5)	8,4	10,6	0,59	10 (3,5)	1,4	4,1	0,24
No intensivo	207 (86,3)		29 (12,1)	8,4	12,9		4 (1,7)	1,7	1,7	
<b>EC en 1L</b>	452		59				14			
No	268 (91,5)	<0,001	17 (5,8)	4,4	5,8	<0,001	8 (2,7)	1	2,6	0,87
Sí	184 (79,3)		42 (18,1)	13,4	20,5		6 (2,6)	2,2	3,1	
<b>ITK en 1L</b>	452		59				14			
No	424 (87,1)	0,041	50 (10,3)	7,6	10,6	0,008	13 (2,7)	1,4	2,6	0,95
Sí	28 (73,7)		9 (23,7)	18,4	24,4		1 (2,6)	2,6	2,6	

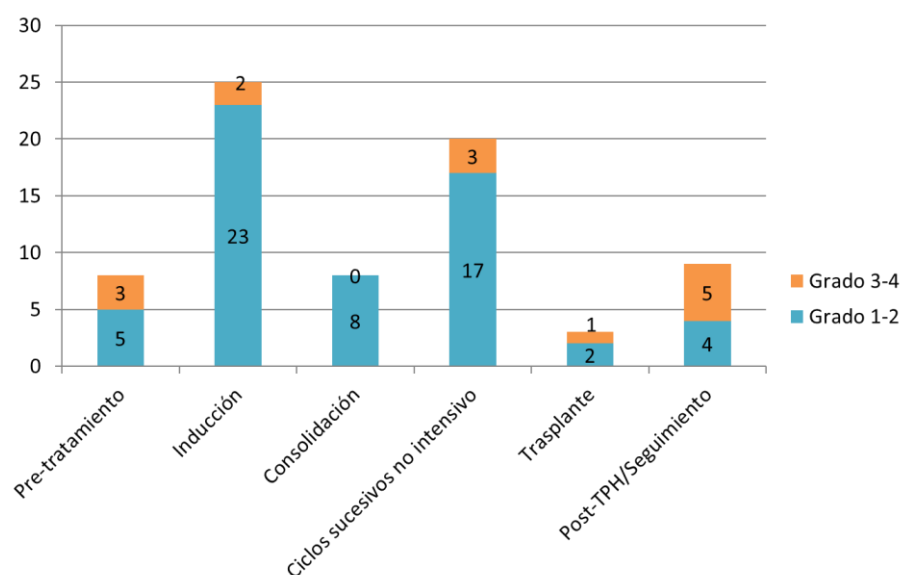
\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento





**Figura 18.** Incidencia acumulada de prolongación del intervalo QTcF: 18A) Grado 1-2; 18B) Grado 3-4

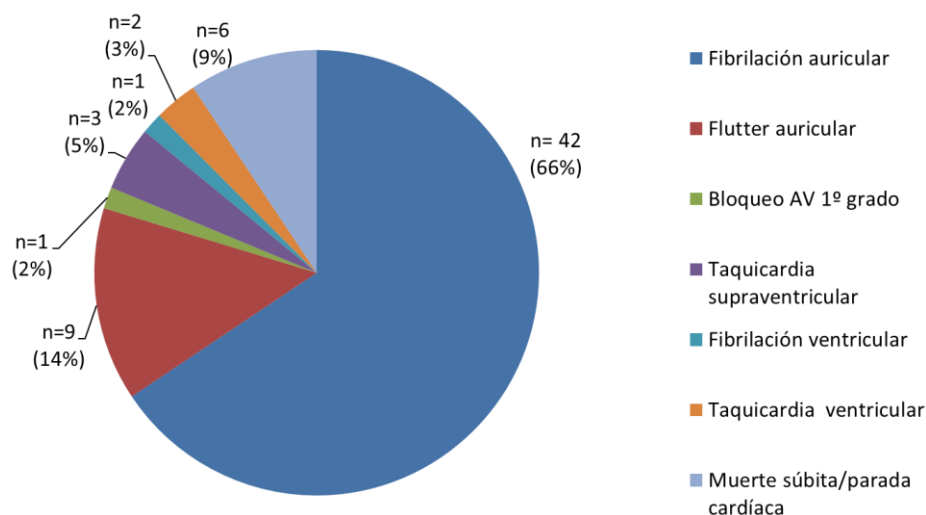
De los 73 pacientes que presentaron prolongación del intervalo QT, el 34% (n=25) de ellos presentaron el primer evento durante el primer ciclo (inducción/ciclo 1 si esquema no intensivo), mientras que el 11% (n=8) lo desarrolló antes de iniciar tratamiento, el 11% (n=8) durante las consolidaciones, el 27% (n=20) en ciclos sucesivos no intensivos, el 4% (n=3) durante el periodo de TPH, y el 12% (n=9) durante el seguimiento (Figura 19).



**Figura 19.** Momento de los eventos de prolongación del intervalo QTcF

### 5.2.5 Incidencia de eventos de arritmia en la cohorte global

En la cohorte global, 64 (12,2%) pacientes fueron diagnosticados de arritmia cardíaca. Más de la mitad de los episodios correspondieron a fibrilación auricular (66%), seguidos por flutter auricular (14%). Se contabilizaron 6 eventos grado 5 (muerte súbita o parada cardíaca/cardiorespiratoria, aunque no estuviese confirmada la presencia de arritmia).



**Figura 20.** Pacientes con diagnóstico de arritmia cardíaca en la cohorte global

La incidencia de eventos grado 1-2 fue de 1,9%, la de 3-4 fue de 9,1% y la de grado 5 fue 1,1%. La incidencia fue superior en el grupo de pacientes mayores de 65 años ( $p=0,018$ ), con ECOG  $\geq 2$  ( $p=0,017$ ), y tratados con esquemas no intensivos

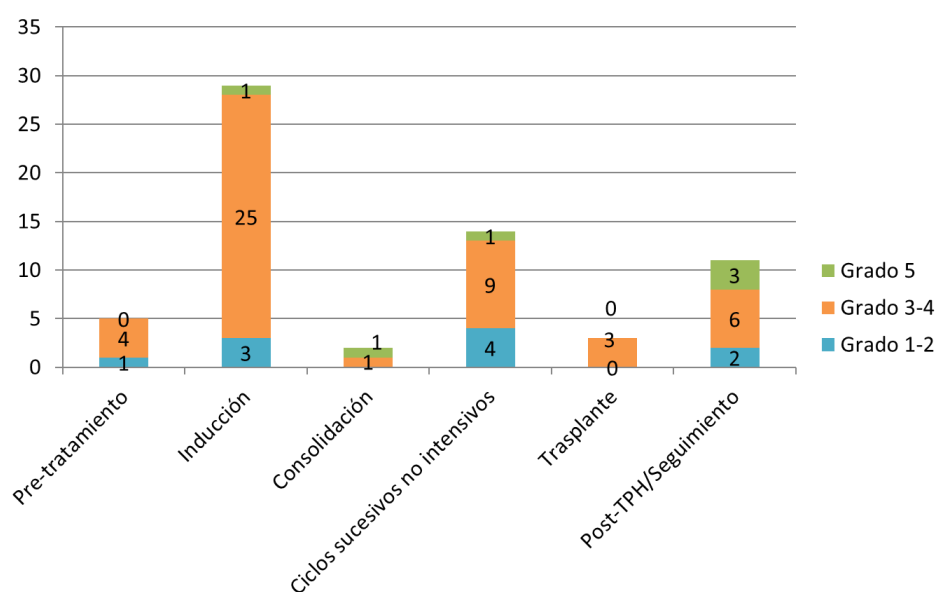
( $p=0,048$ ) (Tabla 11). La IA de eventos grado 3-4 fue de 7,3% a los 6 meses y 9,2% a los 9 años; en el análisis univariable la IA de arritmia grado 3-4 fue significativamente superior en los pacientes mayores de 65 años (IA a los 9 años 12,4% vs 6,1%,  $p=0,013$ ) y con ECOG  $\geq 2$  (IA a los 9 años 16% vs 7,5%,  $p=0,005$ ), tal y como muestra la Tabla 11. El análisis univariable no mostró mayor incidencia en ningún subgrupo de pacientes en el caso de los eventos grado 1-2 y grado 5.

**Tabla 11.** Incidencia de arritmia cardíaca según el grado en la cohorte global

	No arritmia	P*	Arritmia grado 1-2				Arritmia grado 3-4				Arritmia grado 5			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	461 (89)		10 (1,9)	1,2	2,3		48 (9,1)	7,3	9,2		6 (1,1)	0,4	1	
<b>Edad,</b>	461		10				48				6			
<65 años	242 (91,7)	0,045	3 (1,1)	0,4	1,7	0,15	16 (6,1)	4,9	6,1	0,013	3 (1,1)	0,8	2,3	0,61
≥65 años	219 (83,9)		7 (2,7)	2	2,9		32 (12,3)	9,6	12,4		3 (1,1)	0,8	1,2	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	461		10				48				6			
No	402 (88,9)	0,12	9 (2)	1,3	2,1	0,69	37 (8,2)	6,2	8,2	0,055	4 (0,9)	0,5	1,8	0,14
Sí	59 (80,8)		1 (1,4)	0	1,9		11 (15,1)	13,7	15,1		2 (2,7)	2,8	2,8	
<b>Antraciclina previa</b>	461		10				48				6			
No	433 (88)	0,71	9 (1,8)	1,2	2,2	0,63	45 (9,2)	7,1	9,2	0,96	5 (1)	0,6	1,8	0,21
Sí	28 (84,8)		1 (3)	0	3,4		3 (9,1)	9,1	9,1		1 (3)	3,0	3,0	
<b>ECOG</b>	461		10				48				6			
<2	375 (89,7)	0,043	7 (1,7)	1,2	2,1	0,39	31 (7,4)	5,3	7,5	0,005	5 (1,2)	0,7	2,1	0,93
≥2	86 (80,4)		3 (2,8)	1	3,4		17 (15,9)	15	16		1 (0,9)	1	1	
<b>FLT3-ITD</b>	425		8				46				6			

Negativo	358 (87,7)	0,63	6 (1,5)	1,3	1,9	0,47	38 (9,3)	7,4	9,3	0,77	6 (1,5)	1,0	2,4	0,3
Positivo	67 (87)		2 (2,6)	1	2,8		8 (10,4)	7,8	10,6		0	0	0	
<b>Tratamiento</b>	461		10				48				6			
Intensivo	259 (90,9)	0,10	3 (1,1)	0,4	1,6	0,1	20 (7)	5,6	7	0,062	3 (1)	0,7	2,3	0,49
No intensivo	202 (84,2)		7 (2,9)	2,1	3,1		28 (11,7)	9,2	11,8		3 (1,2)	0,9	1,3	
<b>EC en 1L</b>	461		10				48				6			
No	261 (89,1)	0,40	3 (1)	0,3	1,4	0,067	26 (8,9)	7,9	8,9	0,82	3 (1)	0,7	1,9	0,54
Sí	200 (86,2)		7 (3)	2,2	3,2		22 (9,5)	6,5	9,6		3 (1,3)	0,9	1,3	
<b>ITK en 1L</b>	461		10				48				6			
No	425 (87,3)	0,54	10 (2,1)	1,3	1,9	0,39	46 (9,5)	7,6	9,5	0,38	6 (1,2)	0,8	1,9	0,52
Sí	36 (94,7)		0	0	0		2 (5,3)	2,6	5,3		0	0	0	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



**Figura 17.** Distribución de eventos de arritmia en función del momento

#### 5.2.6 Incidencia de eventos de isquemia cardíaca en la cohorte global

En la cohorte global 19 (3,8%) pacientes presentaron eventos de isquemia miocárdica. La incidencia de eventos de isquemia cardíaca grado 1-2 fue de 2,1% y de grado 3-4 fue de 1,7%. No se diagnosticó ningún evento grado 5. El análisis univariable no mostró mayor incidencia en ningún grupo de pacientes (Tabla 12).

**Tabla 12.** Incidencia de evento de isquemia cardíaca según el grado en la cohorte global

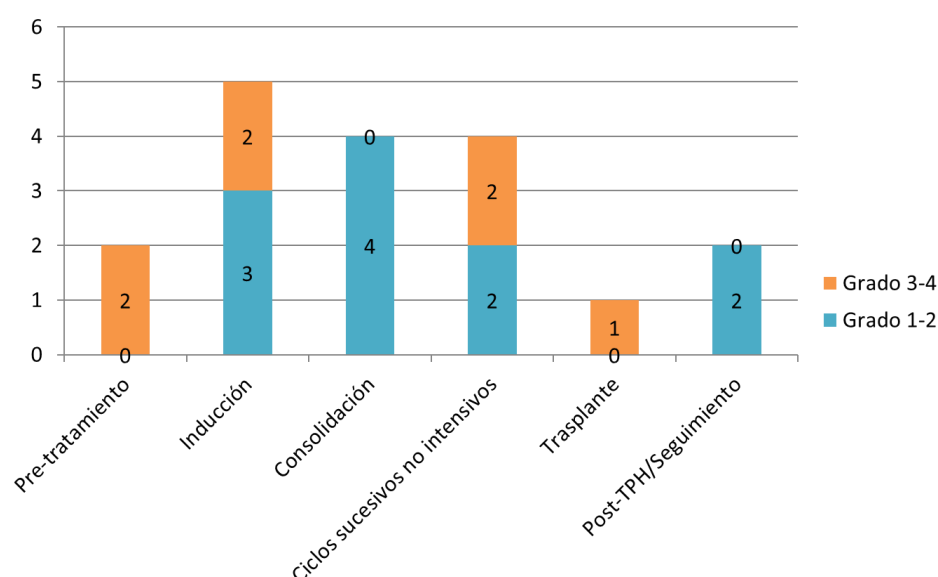
	No evento isquémico	P*	Evento isquémico grado 1-2				Evento isquémico grado 3-4			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	505 (96,2)		11 (2,1)	1,5	2,1		9 (1,7)	1,9	4,1	
<b>Edad,</b>	505		11				9			
<65 años	255 (96,6)	0,62	4 (1,5)	1,1	1,6	0,35	5 (1,9)	1,5	3,8	0,52
≥65 años	250 (95,8)		7 (2,7)	1,9	2,7		4 (1,5)	2,3	4,3	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	505		11				9			
No	436 (96,5)	0,7	9 (2)	1,3	2	0,69	7 (1,6)	1,5	3,9	0,48
Sí	69 (94,5)		2 (2,7)	2,7	2,7		2 (2,7)	4,1	5,5	
<b>Antraciclina previa</b>	505		11				9			
No	474 (96,3)	0,77	10 (2)	1,4	2,1	0,69	8 (1,6)	1,8	4	0,48
Sí	31 (93,9)		1 (3)	3,1	3,1		1 (3)	3	6,1	
<b>ECOG</b>	505		11				9			
<2	400 (95,7)	0,5	10 (2,4)	1,9	2,4	0,34	8 (1,9)	2,2	4,7	0,21
≥2	105 (98,1)		1 (0,9)	0	1		1 (0,9)	0,9	1,9	
<b>FLT3-ITD</b>	468		10				7			
Negativo	392 (96,1)	0,38	10 (2,5)	2	2,5	0,17	6 (1,5)	2	4,2	0,28
Positivo	76 (98,7)		0	0	0		1 (1,3)	1,3	1,3	
<b>Tratamiento</b>	505		11				9			

Intensivo	274 (96,1)	0,99	6 (2,1)	1,4	2,2	0,99	5 (1,8)	1,4	4,3	0,98
No intensivo	231 (96,3)		5 (2,1)	1,7	2,1		4 (1,7)	2,5	3,8	
<b>EC en 1L</b>	505		11				9			
No	279 (95,2)	0,35	7 (2,4)	1,4	2,4	0,62	7 (2,4)	1,7	5	0,31
Sí	226 (97,4)		4 (1,7)	1,7	1,7		2 (0,9)	2,2	2,8	
<b>ITK en 1L</b>	505		11				9			
No	468 (96,1)	0,68	10 (2,1)	1,4	2,1	0,76	9 (1,9)	1,8	4,1	0,84
Sí	37 (97,4)		1 (2,6)	2,6	2,6		0	2,6	2,6	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



La Figura 18 muestra la distribución de los eventos en función del momento.



**Figura 18.** Distribución de eventos de insuficiencia cardíaca en función del momento

### 5.2.7 Incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca en la cohorte global

En total, 7 pacientes (1,3%) presentaron eventos de insuficiencia cardíaca grado 1-2, mientras que la incidencia de eventos grado 3-4 fue 15% (IA del 12,2% a los 6 meses y del 15,3% a los 9 años). Once pacientes (2,1%) murieron debido a insuficiencia cardíaca (IA: 1% a los 6 meses y 2,4% a los 9 años). En el análisis univariable, la IA de eventos grado 3-4 fue significativamente superior en el grupo de pacientes con ECOG >1 (IA a los 9 años 23,6% vs 13,2%,  $p=0,005$ ), y en el caso de los eventos grado 5 en los pacientes con antecedentes cardiológicos relevantes (IA a los 9 años 8% vs 1,6%,  $p=0,001$ ) (Tabla 13).

Teniendo en cuenta los 97 pacientes que presentaron eventos de insuficiencia cardíaca, en 56 (57,7%) de los mismos había una infección concomitante y en 24 (24,7%) la LMA se encontraba en actividad/progresión (pudiendo coexistir las dos en un mismo paciente) y se consideraron como causas contribuyentes al desarrollo del evento.

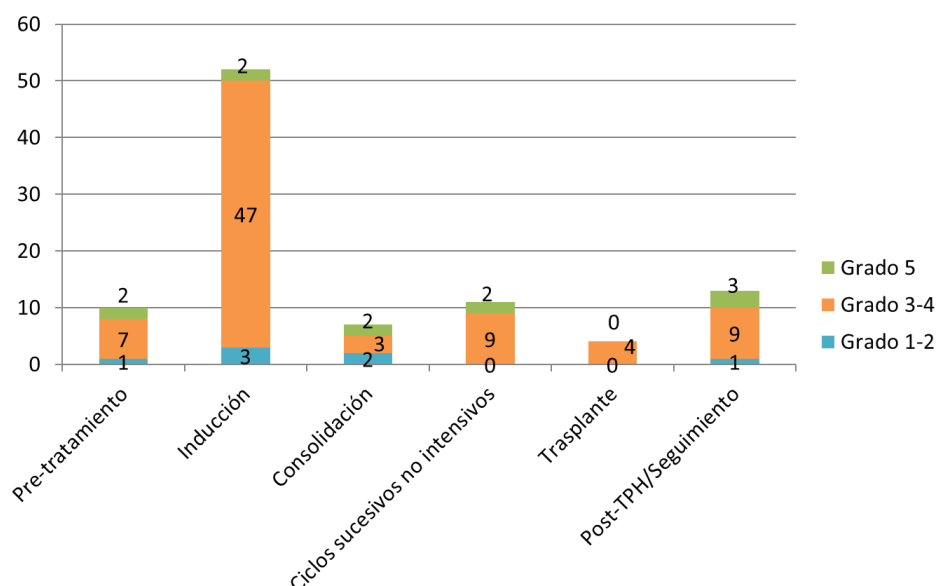
**Tabla 13.** Incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca según el grado en la cohorte global

	No insuficiencia cardíaca	P*	Insuficiencia cardíaca grado 1-2				Insuficiencia cardíaca grado 3-4				Insuficiencia cardíaca grado 5			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	428 (81,5)		7 (1,3)	1	1,4		79 (15)	12,2	15,3		11 (2,1)	1	2,4	
<b>Edad,</b>	428		7				79				11			
<65 años	217 (82,2)	0,23	6 (2,3)	1,5	2,4	0,071	36 (13,6)	11	13,9	0,32	5 (1,9)	0,4	2,2	0,58
≥65 años	211 (80,8)		1 (0,4)	0,4	0,4		43 (16,5)	13,5	16,7		6 (2,3)	1,6	2,8	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	428		7				79				11			
No	376 (83,2)	0,008	6 (1,3)	0,9	1,4	0,93	64 (14,2)	11,3	14,4	0,13	6 (1,3)	0,7	1,6	0,001
Sí	52 (71,2)		1 (1,4)	1,4	1,4		15 (20,6)	18,1	21		5 (6,9)	2,8	8	
<b>Antraciclina previa</b>	428		7				79				11			
No	403 (81,9)	0,65	7 (1,4)	1	1,5	0,5	72 (14,6)	12	14,9	0,34	10 (2)	0,8	2,4	0,57
Sí	25 (75,8)		0	0	0		7 (21,2)	15,4	21,7		1 (3)	3,1	3,1	
<b>ECOG</b>	428		7				79				11			
<2	349 (83,5)	0,06	6 (1,4)	1	1,5	0,76	54 (12,9)	10,1	13,2	0,005	9 (2,2)	1,2	2,5	0,99
≥2	79 (73,8)		1 (0,9)	0,9	0,9		25 (23,4)	20,6	23,6		2 (1,9)	0	2,7	
<b>FLT3-ITD</b>	395		7				72				11			
Negativo	334 (81,9)	0,81	5 (1,2)	1	1,3	0,36	60 (14,7)	11,8	14,9	0,79	9 (2,2)	1	2,6	0,79

Positivo	61 (79,2)		2 (2,6)	1,3	2,8		12 (15,6)	13	15,7		2 (2,6)	1,3	2,8	
<b>Tratamiento</b>	428		7				79				11			
Intensivo	230 (80,7)	0,42	6 (2,1)	1,4	2,2	0,1	43 (15,1)	12,3	15,4	0,99	6 (2,1)	0,7	2,5	0,93
No intensivo	198 (82,5)		1 (0,4)	0,4	0,4		36 (15)	12,2	15,2		5 (2,1)	1,3	2,4	
<b>EC en 1L</b>	428		7				79				11			
No	238 (81,2)	0,23	6 (2,1)	1,4	2,1	0,12	45 (15,4)	12,3	15,5	0,93	4 (1,4)	0	1,7	0,12
Sí	190 (81,9)		1 (0,4)	0,5	0,5		34 (14,7)	12,2	14,9		7 (3)	2,2	3,2	
<b>ITK en 1L</b>	428		7				79				11			
No	398 (81,7)	0,18	5 (1)	0,8	1,1	0,15	74 (15,2)	12,4	15,4	0,81	10 (2,1)	1,1	2,4	0,74
Sí	30 (79)		2 (5,3)	2,6	5,6		5 (13,2)	10,5	13,3		1 (2,6)	0	3	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; # Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento

De los 97 pacientes que sufrieron eventos de insuficiencia cardíaca, 52 (53,6%) presentaron el primer episodio durante el primer ciclo de tratamiento (Figura 19).



**Figura 19.** Distribución de eventos de insuficiencia cardíaca en función del momento

### 5.2.8 Incidencia de eventos cardíacos en función de relevancia clínica en la cohorte global

Para este análisis, se consideraron como eventos cardíacos de mayor relevancia clínica los siguientes si eran de grado  $\geq 3$ : muerte súbita, torsade de pointes, fibrilación ventricular, parada cardíaca, parada cardiorespiratoria, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular, flutter auricular, asistolia, disminución de la fracción de eyección, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, edema pulmonar cardiogénico, disfunción de ventrículo derecho, arritmia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular.

La incidencia de los eventos de menor relevancia clínica fue de 32,8%, mientras que la de los clínicamente relevantes fue de 22,1% (IA del 11,7% a los 6 meses y del 31,5% a los 9 años). En el análisis univariable, la IA de eventos de mayor relevancia clínica fue significativamente superior en el grupo de pacientes mayores de 65 años (IA a los 9 años 35,5% vs 25,9%,  $p < 0,001$ ), con antecedentes cardiológicos relevantes (IA a los 9 años 42,5% vs 29,8%,  $p = 0,004$ ), con ECOG  $> 1$  (IA a los 9 años 42,2% vs 28,7%,  $p < 0,001$ ), y tratados con esquemas de baja intensidad (IA a los 9 años 32,9% vs 28,9%,  $p = 0,001$ ) (Tabla 14).

**Tabla 14.** Incidencia de eventos de mayor relevancia clínica en la cohorte global

	No evento	P*	Eventos de menor relevancia clínica				Eventos de mayor relevancia clínica				Eventos mortales			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	218 (41,5)		172 (32,8)	8,5	52,4		116 (22,1)	11,7	31,5		19 (3,6)	2	6,7	
<b>Edad,</b>	218		172				116				19			
<65 años	128 (48,5)	0,009	80 (30,3)	5,2	49,1	<0,001	47 (17,8)	5,9	25,9	<0,001	9 (3,4)	1,6	5,9	0,24
≥65 años	90 (34,5)		92 (35,3)	12,2	55,9		69 (26,4)	17,8	35,5		10 (3,8)	2,5	6,8	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	218		172				116				19			
No	202 (44,7)	<0,001	146 (32,3)	8,5	49,9	0,004	94 (20,8)	10	29,8	0,004	10 (2,2)	1,2	4,9	<0,001
Sí	16 (21,9)		26 (35,6)	8,9	64,4		22 (30,1)	22,5	42,5		9 (12,3)	7,3	20,5	
<b>Antraciclina previa</b>	218		172				116				19			
No	207 (42,1)	0,51	162 (32,9)	8,2	52,2	0,074	106 (21,5)	11,3	30,8	0,053	17 (3,5)	1,7	6,6	0,22
Sí	11 (33,3)		10 (30,3)	13,2	46,6		10 (30,3)	18,2	46,6		2 (6,1)	6,7	6,7	
<b>ECOG</b>	218		172				116				19			
<2	173 (41,4)	0,003	150 (35,9)	8,7	54,9	0,269	80 (19,1)	8	28,7	<0,001	15 (3,6)	2	6,8	0,56
≥2	45 (42,1)		22 (20,6)	7,6	43,7		36 (33,6)	26	42,2		4 (3,7)	1,9	5,5	

<b>FLT3-ITD</b>	197		162				107				19			
Negativo	161 (39,5)	0,38	142 (34,8)	8,6	56	0,206	88 (21,6)	10,8	30	0,677	17 (4,2)	2,4	7,9	0,53
Positivo	36 (46,8)		20 (26)	5,5	35,7		19 (24,7)	13,6	37,4		2 (2,6)	1,4	3,1	
<b>Tratamiento</b>	218		172				116				19			
Intensivo	125 (43,9)	0,47	94 (33)	6,7	53,5	0,004	56 (19,7)	7,6	28,9	0,001	10 (3,5)	1,9	6,3	0,37
No intensivo	93 (38,8)		78 (32,5)	10,8	50,1		60 (25)	16,7	32,9		9 (3,8)	2,2	6,8	
<b>EC en 1L</b>	218		172				116				19			
No	140 (47,8)	0,002	79 (27)	5,8	45,9	<0,001	66 (22,5)	10,6	29,6	0,17	8 (2,7)	1,1	5,4	0,06
Sí	78 (33,6)		93 (40,1)	12,1	62,7		50 (21,6)	13	31,6		11 (4,7)	3,2	6,6	
<b>ITK en 1L</b>	218		172				116				19			
No	204 (41,9)	0,21	154 (31,6)	8,6	50,4	0,021	111 (22,8)	12,1	31,7	0,218	18 (3,7)	2,2	6,7	0,76
Sí	14 (36,8)		18 (47,4)	8	63,4		5 (13,2)	5,6	22,2		1 (2,6)	0	3,1	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento

### **5.2.9 Incidencia de eventos cardíacos de potencialmente mortales en la cohorte global**

Los eventos considerados como potencialmente mortales fueron aquellos que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos o bien manejo intensivo en planta (con drogas vasoactivas, ventilación mecánica, etc). La IA de esos eventos cardíacos potencialmente mortales fue del 4,1% a los 6 meses y del 6,4% a los 9 años (Tabla 15). Las complicaciones cardíacas potencialmente mortales que requirieron un tratamiento intensivo fueron más frecuentes entre los pacientes no incluidos en los ensayos clínicos y los tratados con enfoques intensivos, sin ser estadísticamente significativo. La IA de los eventos cardíacos no potencialmente mortales fue del 40% a los 6 meses y del 53,1% a los 9 años (Figura 20).

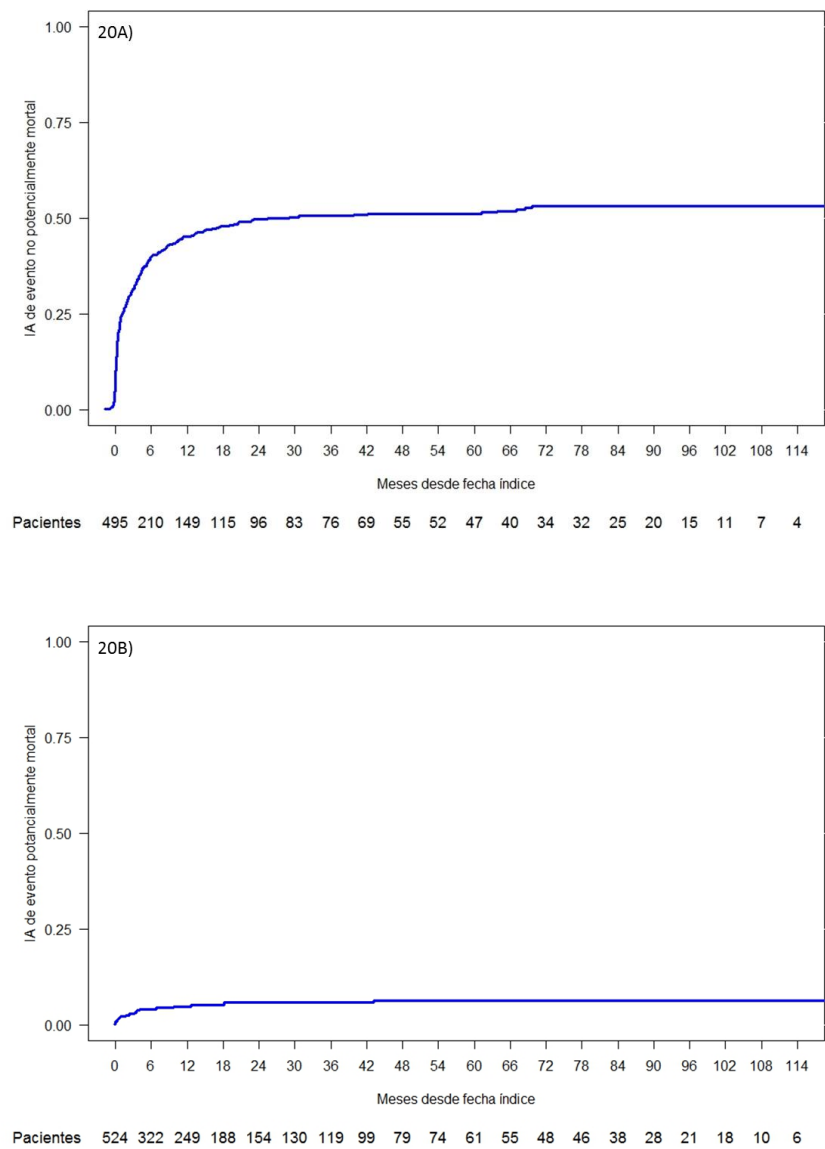
**Tabla 15.** Incidencia de eventos potencialmente mortales en la cohorte global (que requirieron atención en UCI o manejo intensivo en sala)

	No evento	P*	Eventos no potencialmente mortales				Eventos potencialmente mortales				Eventos mortales			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia N (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	218 (41,5)		261 (49,7)	40	53,1		27 (5,1)	4,1	6,4		19 (3,6)	2	6,7	
<b>Edad,</b>	218		261				27				19			
<65 años	128 (48,5)	<0,001	108 (40,9)	32,9	43,8	<0,001	19 (7,2)	4,7	8,2	0,11	9 (3,4)	1,6	5,9	0,25
≥65 años	90 (34,5)		153 (58,6)	47,2	62,9		8 (3,1)	3,5	3,5		10 (3,8)	2,5	6,8	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	218		261				27				19			
No	202 (44,7)	<0,001	215 (47,6)	37,9	50,4	0,001	25 (5,5)	4,4	6,6	0,45	10 (2,2)	1,2	4,9	<0,001
Sí	16 (21,9)		46 (63)	53,4	71,7		2 (2,7)	1,9	4		9 (12,3)	7,2	20,1	
<b>Antraciclina previa</b>	218		261				27				19			
No	207 (42,1)	0,6	242 (49,2)	39,5	52,3	0,33	26 (5,3)	4,1	6,5	0,7	17 (3,5)	1,7	6,5	0,22
Sí	11 (33,3)		19 (57,6)	47,5	58,8		1 (3)	4	4		2 (6,1)	6,7	6,7	
<b>ECOG</b>	218		261				27				19			
<2	173 (41,4)	0,99	209 (50)	39,6	53,3	0,6	21 (5)	3,8	6,1	0,56	15 (3,6)	2	6,7	0,56
≥2	45 (42,1)		52 (48,6)	41,3	52,6		6 (5,6)	5,5	7,5		4 (3,7)	1,9	5,5	



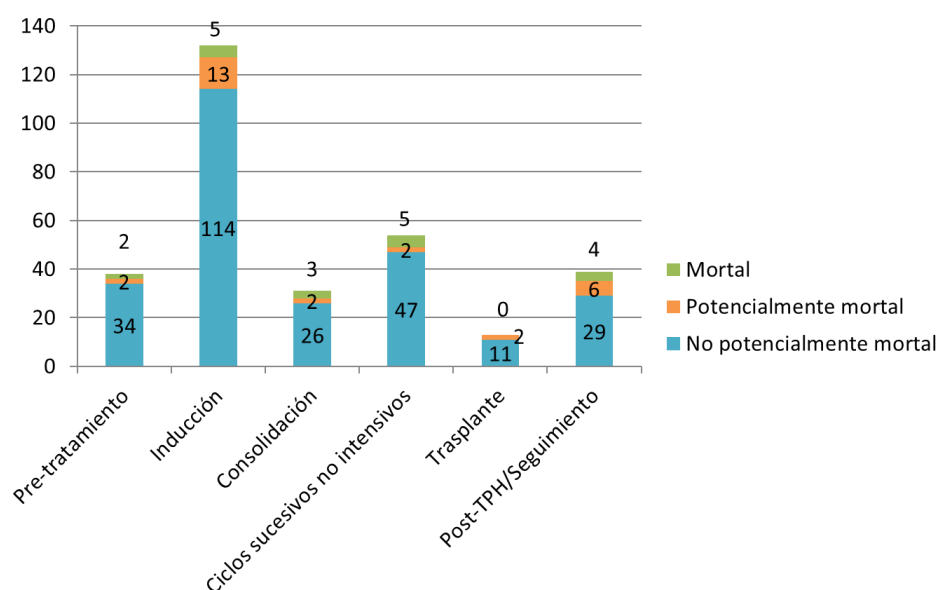
<b>FLT3-ITD</b>	197		243				26				19			
Negativo	161 (39,5)	0,55	209 (51,2)	40,3	55,3	0,34	21 (5,2)	4,2	6,1	0,63	17 (4,2)	2,3	7,8	0,53
Positivo	36 (46,8)		34 (44,2)	38,2	45,5		5 (6,5)	5,6	7,3		2 (2,6)	1,4	3,1	
<b>Tratamiento</b>	218		261				27				19			
Intensivo	125 (43,9)	0,07	130 (45,6)	37,6	48,8	0,025	20 (7)	4,8	8,3	0,088	10 (3,5)	1,9	6,3	0,37
No intensivo	93 (38,8)		131 (54,6)	42,7	58,1		7 (2,9)	3,2	3,2		9 (3,8)	2,2	6,8	
<b>EC en 1L</b>	218		261				27				19			
No	140 (47,8)	<0,001	125 (42,7)	32,8	45,4	<0,001	20 (6,8)	5	8	0,096	8 (2,7)	1,1	5,4	0,06
Sí	78 (33,6)		136 (58,6)	49,2	63,5		7 (3)	2,9	3,5		11 (4,7)	3,2	6,5	
<b>ITK en 1L</b>	218		261				27				19			
No	204 (41,9)	0,71	239 (49,1)	38,9	52,3	0,19	26 (5,3)	4,2	6,7	0,43	18 (3,7)	2,2	4,8	0,76
Sí	14 (36,8)		22 (57,9)	53	58,8		1 (2,6)	2,7	2,7		1 (2,6)	0	3,1	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



**Figura 20.** IA de eventos potencialmente mortales. 20A) No potencialmente mortales. 20B) Potencialmente mortales

La figura 21 muestra el momento de aparición de los eventos en función si fueron potencialmente mortales o no.



**Figura 21.** Distribución de eventos cardíacos según gravedad en función del momento

#### 5.2.10 Incidencia de eventos cardíacos en pacientes tratados con quimioterapia intensiva en la cohorte global

Entre los 285 pacientes que recibieron un tratamiento intensivo de primera línea, 10 experimentaron un evento cardíaco mortal (incidencia del 3,5%), con una IA de 1,9% a los 6 meses y del 6,3% en el último seguimiento (9 años estimados). La IA de eventos cardíacos no mortales fue del 42,5% a los 6 meses y del 54,7% a los 9 años. En el análisis univariable, la IA de eventos mortales fue significativamente superior en el grupo de pacientes con antecedentes cardíacos relevantes (18,5% vs 5% a los 9 años,  $p < 0,001$ ) y previamente expuestos a antraciclinas (13,4% vs 5,8% a los 9 años,  $p = 0,008$ ). La IA de eventos no mortales fue significativamente superior en el grupo de pacientes con edad  $> 65$  años (75,6% vs 51,5% a los 9 años,  $p < 0,001$ ), antecedentes cardíacos relevantes (74,4% vs 52,4% a los 9 años,  $p = 0,02$ ) e incluidos en ensayo clínico (64,2% vs 51,1% a los 9 años,  $p = 0,011$ ) (Tabla 16).

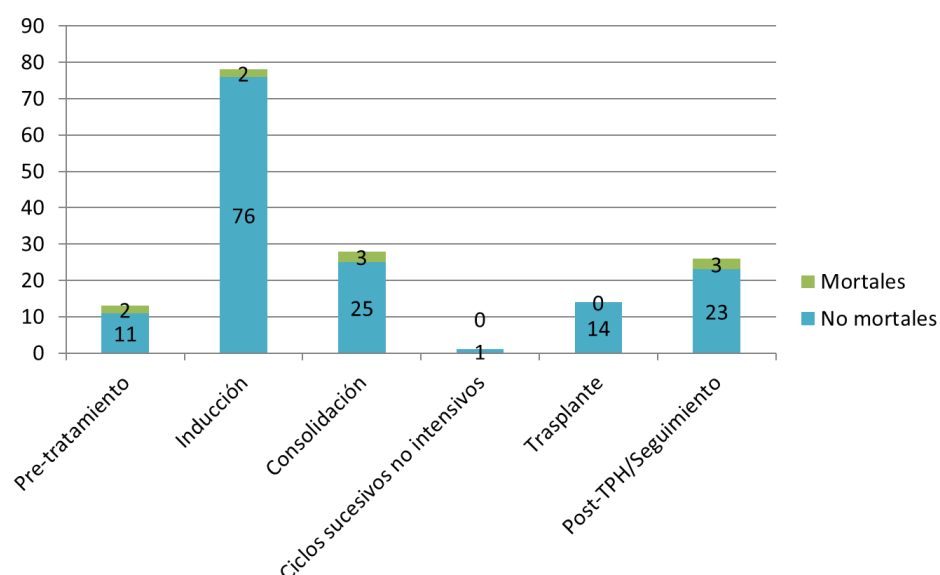
De los 160 pacientes que presentaron eventos cardíacos, 78 (48,9%) presentaron el primer evento durante la inducción (Figura 22).

**Tabla 16.** Incidencia de eventos mortales y no mortales en los pacientes tratados con quimioterapia intensiva en la cohorte global

	No evento	P*	Evento cardíaco no mortal grado 1-4				Evento cardíaco mortal grado 5			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	125 (43,9)		150 (52,6)	42,5	54,7		10 (3,5)	1,9	6,3	
<b>Edad,</b>	125		150				10			
<65 años	117 (46,8)	0,022	124 (49,6)	38,7	51,5	<0,001	9 (3,6)	1,7	6,2	0,79
≥65 años	8 (22,9)		26 (74,3)	69,4	75,6		1 (2,9)	3,6	3,6	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	125		150				10			
No	120 (46,7)	<0,001	131 (51)	40,3	52,4	0,02	6 (2,3)	1,3	5	<0,001
Sí	5 (17,9)		19 (67,9)	64,4	74,4		4 (14,3)	7,4	18,5	
<b>Antraciclina previa</b>	125		150				10			
No	120 (44,8)	0,11	140 (52,2)	42,1	54,1	0,27	8 (3)	1,2	5,8	0,008
Sí	5 (29,4)		10 (58,8)	50,4	57,8		2 (11,8)	13,4	13,4	
<b>ECOG</b>	125		150				10			
<2	109 (43,8)	0,76	132 (53)	42,9	55,1	0,79	8 (3,2)	1,7	6,1	0,34
≥2	16 (44,4)		18 (50)	39,8	52,6		2 (5,6)	2,8	6,8	
<b>FLT3-ITD</b>	117		140				10			
Negativo	91 (42,5)	0,56	114 (53,3)	43,6	55,8	0,66	9 (4,2)	2,5	7,5	0,46
Positivo	26 (49,1)		26 (49,1)	39,6	49,3		1 (1,9)	0	2,3	
<b>EC en 1L</b>	125		150				10			

No	111 (44,8)	0,67	108 (49,5)	37,9	51,1	0,011	7 (3,2)	1,5	5,8	0,36
Sí	14 (37,8)		42 (62,7)	57,7	64,2		3 (4,5)	3,2	5,2	
<b>ITK en 1L</b>	117		150				10			
No	91 (42,5)	0,56	128 (51,6)	40,8	53,4	0,20	9 (3,6)	2,2	3,9	0,89
Sí	26 (49,1)		22 (59,5)	54,1	59,7		1 (2,7)	0	3,1	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; # Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



**Figura 22.** Distribución de eventos cardíacos en función del momento

#### **5.2.11 Incidencia de eventos cardíacos en pacientes tratados con quimioterapia no intensiva en la cohorte global**

Entre los 240 pacientes que recibieron un tratamiento no intensivo de primera línea, 9 experimentaron un evento cardíaco mortal (incidencia del 3,8%), con una IA de 2,2% a los 6 meses y del 6,8% a los 7 años. La IA de eventos cardíacos no mortales fue del 45,2% a los 6 meses y del 59,6% a los 7 años (Tabla 17). En el análisis univariable, la IA de eventos mortales fue significativamente superior en el grupo de pacientes con antecedentes cardíacos relevantes (22,1% vs 3,7% a los 7 años,  $p < 0,001$ ). La IA de eventos no mortales fue significativamente superior en el grupo de pacientes que no recibieron inhibidor de FLT3.

**Tabla 17.** Incidencia de eventos mortales y no mortales en los pacientes tratados con quimioterapia no intensiva en la cohorte global

	No evento	P*	Evento cardíaco no mortal grado 1-4				Evento cardíaco mortal grado 5			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	93 (38,8)		138 (57,5)	45,2	59,6		9 (3,8)	2,2	6,8	
<b>Edad,</b>	93		138				9			
<65 años	11 (78,6)	0,007	3 (21,4)	21,4	21,4	0,059	0	0	0	0,54
≥65 años	82 (36,3)		135 (59,7)	46,6	62		9 (4)	2,4	7,2	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	93		138				9			
No	82 (42,1)	0,003	109 (55,9)	43,8	57,3	0,1	4 (2,1)	1,1	3,7	0,002
Sí	11 (24,4)		29 (64,4)	51,4	70,6		5 (11,1)	7,1	22,1	
<b>Antraciclina previa</b>	93		138				9			
No	87 (38,8)	0,7	128 (57,1)	44,8	59,1	0,94	9 (4)	2,4	7,2	0,42
Sí	6 (37,5)		10 (62,5)	50	56,3		0	0	0	
<b>ECOG</b>	93		138				9			
<2	64 (37,9)	0,83	98 (58)	43,9	60,3	0,66	7 (4,1)	2,4	7,4	0,84
≥2	29 (40,9)		40 (56,3)	48,3	57,6		2 (2,8)	1,5	4,8	
<b>FLT3-ITD</b>	80		129				9			
Negativo	70 (36,1)	0,86	116 (59,8)	44,9	62,1	0,94	8 (4,1)	2,2	7,5	0,82
Positivo	10 (41,7)		13 (54,2)	51,3	55,8		1 (4,2)	4,8	4,8	
<b>EC en 1L</b>	93		138				9			
No	37 (49,3)	0,047	37 (49,3)	36	48	0,071	1 (1,3)	0	8	0,24

Sí	56 (33,9)		101 (61,2)	49,4	63,9		8 (4,9)	3,2	7,1	
<b>ITK en 1L</b>	93		138				9			
No	93 (38,9)	0,69	137 (57,3)	44,9	59,5	<0,001	9 (3,8)	2,2	6,8	0,86
Sí	0		1 (100)	NA	NA		0	0	0	

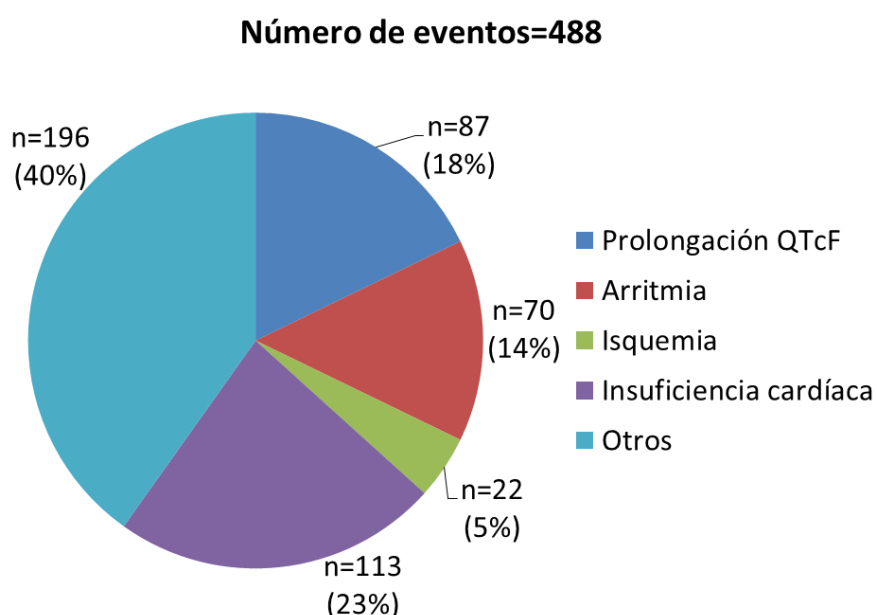
\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



### 5.2.12 Descripción de todos los eventos cardíacos, causalidad y resultados en la cohorte global

Entre los 307 pacientes que desarrollaron evento cardíaco durante el periodo de observación de la cohorte global (desde la fecha de diagnóstico hasta fecha de último seguimiento), se registró un total de 488 eventos (media de 1,6 eventos/paciente).

De esos 488 eventos, 87 (17,8%) consistieron en prolongaciones del intervalo QTcF, 70 (14,3%) correspondieron a arritmias, 22 (4,5%) a eventos de isquemia cardíaca, y 113 (23,1%) a eventos de insuficiencia cardíaca (Figura 23).



**Figura 23.** Distribución del tipo de eventos diagnosticados en la cohorte global

En el momento de aparición del evento cardíaco, el 33% (n=161) de los pacientes presentaban alteraciones hidroelectrolíticas, y 42% (n=205) recibían tratamiento concomitante con azol al desarrollar el evento. En un 28,3% (n=138) de los eventos se atribuyó como causa alguna medicación, ya fuera la quimioterapia u otra medicación concomitante; en el 55,5% (n=271) de los eventos se consideraron otras causas alternativas (LMA en actividad, infección concomitante, etc). El 67,2% (n=328) de los eventos cardíacos ocurrió durante la hospitalización en planta de hematología (o fue causante de la hospitalización). Se consideró que el 22,7% (n=111) de los eventos no se resolvió debido a muerte por el evento o muerte por otra causa con el evento activo (Tabla 18).

**Tabla 18.** Evaluación de todos los tipos de eventos cardíacos (grado, causalidad, resultado, nivel de atención)

Tipo de evento cardíaco (CTCAE)	Total eventos	Grado			Alteración hidroelectrolítica		Azoles		Causalidad			Hospitalización			Resultado	
		1-2	3-4	5	No	Sí	No	Sí	Medicación	Otra	Desconocida	No	Sala	UCI	Sí	No
Número de eventos	488	191	278	19	304	161	283	205	138	271	77	87	328	72	377	111
Enfermedad válvula aórtica	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
Asistolia	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
Fibrilación auricular	45	7	38	0	25	20	33	12	6	39	1	1	26	16	29	16
Flutter auricular	10	4	6	0	7	3	5	5	0	8	2	2	8	0	8	2
Bloqueo AV completo	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bloqueo AV de primer grado	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0
Parada cardíaca	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1
Incremento de troponina	3	2	1	0	2	1	2	1	0	2	1	0	2	1	2	1
Parada cardiorrespiratoria	5	0	1	4	2	2	3	2	1	4	0	0	4	1	1	4
Dolor torácico (cardíaco)	14	10	4	0	9	2	8	6	1	12	1	1	12	1	12	2
Trastorno conducción	4	4	0	0	2	2	3	1	1	3	0	1	3	0	2	2
Cianosis	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disminución FE	9	4	5	0	7	2	7	2	7	1	1	3	2	4	7	2
QTc prolongado	87	71	16	0	50	36	49	38	46	27	14	29	52	6	71	16
Onda T anormal	6	6	0	0	1	5	2	4	1	5	0	1	3	2	5	0

<b>Insuficiencia cardíaca</b>	18	1	12	5	6	11	9	9	5	13	0	1	9	8	5	13
<b>Hipertensión</b>	80	0	80	0	64	13	49	31	10	52	16	17	59	3	67	13
<b>Hipotensión</b>	3	3	0	0	3	0	3	0	1	1	1	1	2	0	3	0
<b>Disfunción sistólica del VI</b>	18	0	17	1	16	2	5	13	5	13	0	0	6	12	14	4
<b>Enfermedad válvula mitral</b>	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
<b>Bloqueo AV Mobitz tipo II</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Bloqueo AV Mobitz tipo I</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Infarto miocárdico</b>	5	0	5	0	5	0	4	1	2	3	0	0	3	2	4	1
<b>Miocarditis</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Palpitaciones</b>	4	4	0	0	3	1	1	3	1	0	3	3	1	0	4	0
<b>Taquicardia auricular paroxística</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Derrame pericárdico/ taponamiento</b>	14	9	4	1	9	4	10	4	1	11	2	1	11	2	7	7
<b>Pericarditis</b>	3	3	0	0	3	0	2	1	0	1	2	0	3	0	2	1
<b>Presíncope</b>	18	18	0	0	6	7	7	11	3	8	7	6	11	1	18	0
<b>Edema pulmonar</b>	67	4	58	5	33	31	38	29	13	51	3	0	61	6	48	19
<b>Enfermedad válvula pulmonar</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Cardiomiopatía restrictiva</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<b>Disfunción sistólica de VD</b>	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1
<b>Enfermedad del seno</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Bradicardia sinusal</b>	39	38	1	0	35	4	16	23	30	2	6	2	35	2	39	0
<b>Taquicardia sinusal</b>	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
<b>Muerte súbita</b>	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
<b>Taquicardia supraventricular</b>	3	0	3	0	3	0	2	1	0	2	1	0	2	1	2	1
<b>Síncope</b>	22	0	22	0	8	9	19	3	2	6	14	13	9	0	21	1
<b>Enfermedad válvula Tricúspide</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Torsade de pointes</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Arritmia ventricular</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Fibrilación ventricular</b>	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0
<b>Taquicardia ventricular</b>	2	0	2	0	1	1	1	1	1	1	0	0	2	0	2	0
<b>Otros trastornos cardíacos</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AV: auriculoventricular; FE: fracción de eyección; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho

### 5.2.13 Impacto de los eventos cardíacos en los principales resultados de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva

Se analizó la tasa de respuestas a inducción con esquemas intensivos, que fue similar en todos los grupos de pacientes independientemente de si presentaron o no evento cardíaco (Tabla 19).

La mediana de SG de la serie global fue de 11,4 meses (IC95% 9,6-13,4 meses): 21,6 meses (IC95% 15,5-37,5) en los pacientes tratados con quimioterapia intensiva frente a 6,5 meses (IC95% 5,4-8,3) en los pacientes tratados no intensivamente ( $p<0,001$ ).

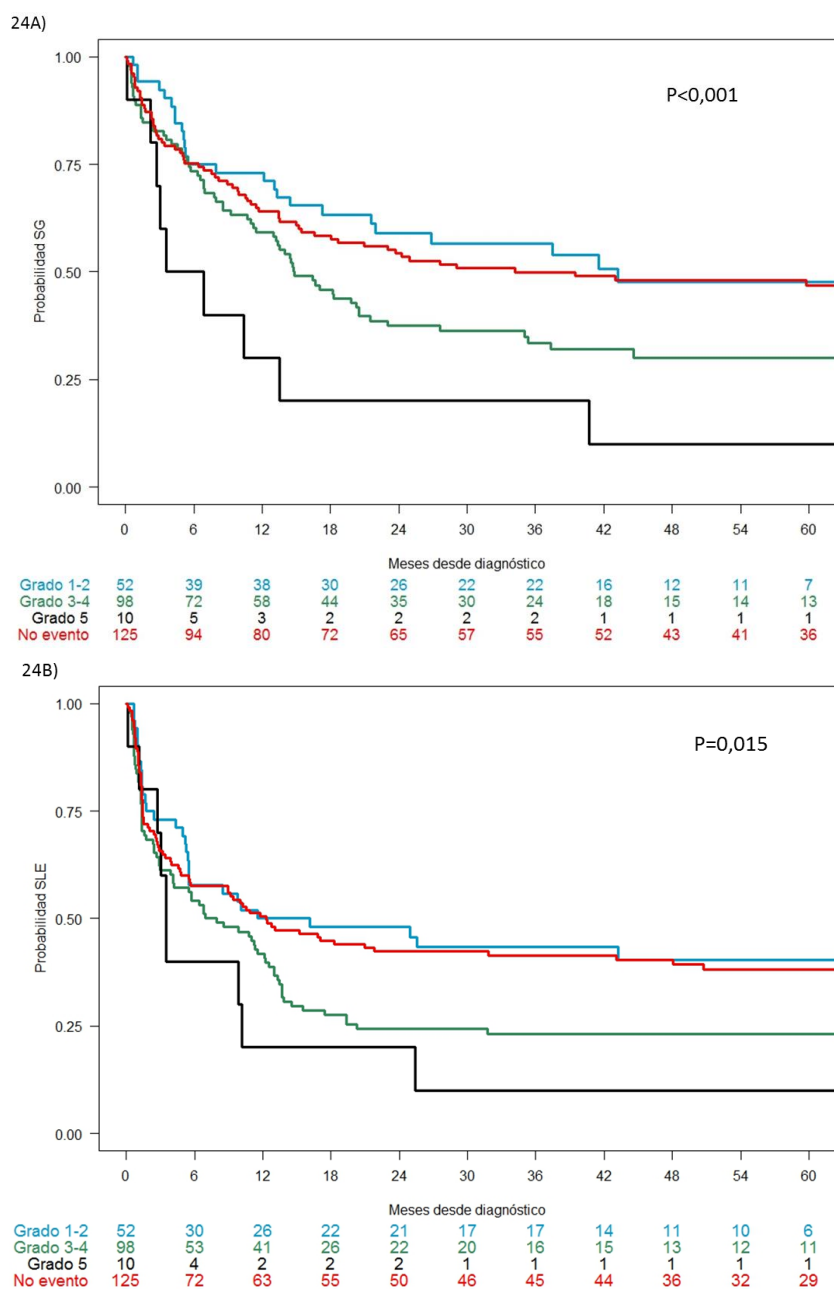
Entre los 285 pacientes tratados con quimioterapia intensiva, la SG fue significativamente distinta en función del desarrollo de eventos cardíacos: 34 meses en pacientes sin eventos cardíacos ( $n=125$ ), 43 meses con grado 1-2 ( $n=52$ ), 15 meses con grado 3-4 ( $n=98$ ), y 5,2 meses con grado 5 ( $n=10$ ) ( $p<0,001$ ). La SLE fue de 10,2 meses (IC95% 6,4-13), y fue significativamente inferior en los pacientes con eventos cardíacos 3 a 5: 12,3 meses en pacientes sin eventos cardíacos, 13,9 meses con grado 1-2, 7,5 meses con grado 3-4, y 3,5 meses con grado 5 ( $p=0,015$ ) (Figura 24).

**Tabla 19.** Resultados clínicos de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva en función del grado de evento cardíaco

	Total	Evento cardíaco			No evento cardíaco	P
		Grado 1-2	Grado 3-4	Grado 5		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Respuesta, n (%)</b>	285 (100)	52 (100)	98 (100)	10 (100)	125 (100)	
<b>ORR (RC+RCi)</b>	193 (67,7)	39 (75)	62 (63,3)	8 (80)	84 (67,2)	0,426
RC	184 (64,6)	35 (67,3)	58 (59,2)	7 (70)	84 (67,2)	
RCi	9 (3,1)	4 (7,7)	4 (4,1)	1 (10)	0 (0)	
<b>RP</b>	12 (4,2)	1 (1,9)	4 (4,1)	0 (0)	7 (5,6)	
<b>Resistencia</b>	50 (17,5)	10 (19,2)	19 (19,4)	1 (10)	20 (16)	
<b>Muerte en inducción</b>	30 (10,5)	2 (3,8)	13 (13,3)	1 (10)	14 (11,2)	
<b>SG, n (%)</b>						
<b>Mediana (IC95), meses</b>	21,6 (15,5-37,5)	43,2 (21,6-NA)	14,8 (13-21,5)	5,2 (2,8-NA)	34,2 (18-NA)	<0,001
<b>1 año (IC95), %</b>	63 (57-68)	73 (62-86)	59 (50-70)	30 (12-77)	64 (56-73)	
<b>2 años (IC95), %</b>	48 (42-54)	59 (47-74)	38 (29-49)	20 (6-69)	64 (46-64)	
<b>3 años (IC95), %</b>	44 (39-50)	57 (44-72)	34 (25-45)	20 (6-69)	50 (42-60)	
<b>5 años (IC95), %</b>	39 (34-46)	48 (35-65)	30 (22-42)	10 (2-64)	47 (39-57)	

SLE, n (%)						
<b>Mediana (IC95), meses</b>	10,2 (6,4-13)	13,9 (5,5-NA)	7,5 (4,1-12,6)	3,5 (2,8-NA)	12,3 (5,7-48)	0,015
<b>1 año (IC95), %</b>	46 (41-52)	50 (38-66)	42 (33-53)	20 (6-69)	50 (42-60)	
<b>2 años (IC95), %</b>	36 (31-42)	48 (36-64)	24 (17-35)	20 (6-69)	42 (35-52)	
<b>3 años (IC95), %</b>	34 (29-40)	43 (32-60)	23 (16-33)	10 (2-64)	41 (34-51)	
<b>5 años (IC95), %</b>	32 (27-38)	40 (29-57)	23 (16-33)	10 (2-64)	38 (30-48)	

ORR: tasa de respuestas totales; RC: remisión completa; RCi: RC con recuperación incompleta; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de evento; IC95: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 24.** 24A) SG en pacientes tratados con quimioterapia intensiva en función del grado de evento cardíaco, 24B) SLE en pacientes tratados con quimioterapia intensiva en función del grado de evento cardíaco.

### 5.2.14 Factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos

El análisis multivariable mostró que los pacientes con antecedente cardíaco relevante tenían mayor riesgo de desarrollo de evento cardíaco mortal (HR 6,8,  $p<0,001$ ) (Tabla 20).

La edad  $>65$  años (HR 2,2,  $p<0,001$ ), la presencia de antecedente cardíaco (HR 1,4,  $p=0,02$ ) y el tratamiento con quimioterapia no intensiva (HR 1,8,  $p=0,004$ ) se asociaron con mayor incidencia acumulada de evento cardíaco no mortal en el análisis multivariable (Tabla 21).

**Tabla 20.** Análisis multivariable de factores pronóstico para el desarrollo de evento cardíaco mortal en la cohorte global

		Análisis univariable	Análisis multivariable	
Variable	Categoría desfavorable	P	HR (IC95%)	P
Edad	$\geq 65$	0,247	1,1 (0,3-4,7)	0,88
ECOG	$>2$	0,56	1,3 (0,4-4)	0,66
Antecedente cardiológico*	Sí	$<0,001$	6,8 (2,8-16,6)	$<0,001$
Tratamiento	No intensivo	0,37	2 (0,4-9,4)	0,4
EC en primera línea	Sí	0,062	2,4 (0,1-1,2)	0,095
Uso de ITK	Sí	0,757	2,3 (0,1-2,9)	0,38

#Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; ITK: inhibidor de FLT3; HR: *Hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%

**Tabla 21.** Análisis multivariable de factores pronóstico para el desarrollo de evento cardíaco no mortal en la cohorte global

		Análisis univariable	Análisis multivariable	
Variable	Categoría desfavorable	P	HR (IC95%)	P
Edad	$\geq 65$	$<0,001$	2,2 (1,5-3,3)	$<0,001$
ECOG	$>2$	0,626	1,1 (0,8-1,5)	0,54
Antecedente cardíaco*	Sí	0,004	1,4 (1,1-2)	0,023
Tratamiento	No intensivo	0,17	1,8 (1,2-2,8)	0,004
EC en primera línea	Sí	$<0,001$	1,2 (0,6-1,1)	0,21
Uso de ITK	Sí	0,28	1,0 (0,6-1,7)	0,89

#Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; ITK: inhibidor de FLT3; HR: *Hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%

### 5.3 Resultados de la Cohorte de primera línea (Cohorte 1L)

Los pacientes incluidos en la Cohorte 1L son idénticos a los de la cohorte global, con sus mismas características basales, diferenciándose de estos en el tiempo de seguimiento: hasta primera R/R, muerte o último seguimiento (en los pacientes sin recaída o resistencia) en el caso de la cohorte 1L.

#### 5.3.1 Incidencia de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte 1L

En total, se observaron 7 (1,3%) eventos cardíacos mortales durante el período de observación en la cohorte de 1 L (IA del 1,2 % a los 6 meses y IA del 2,8 % a los 9 años). El grupo de pacientes con antecedentes cardíacos relevantes (IA 7,4% vs 21,9% a los 9 años,  $p<0,001$ ) o con exposición previa a antraciclinas (IA 7,9% vs 2,4% a los 9 años,  $p=0,005$ ) tuvieron significativamente mayor incidencia de eventos cardíacos mortales tal y como muestra la Tabla 22.

En cuanto a los eventos no mortales, la incidencia fue de 42,3%. Los pacientes con edad > 65 años (IA 49,4% vs 37,2% a los 9 años,  $p=0,001$ ), antecedentes cardíacos relevantes previos (IA 61% vs 40,5% a los 9 años,  $p=0,002$ ), y los incluidos en ensayos clínicos de primera línea (IA 51,8% vs 36,6% a los 9 años,  $p<0,001$ ) presentaron un IA aumentada de eventos cardíacos no mortales (Tabla 22).

Se analizó también el impacto de la presencia de todo tipo de antecedente cardiológico. En el análisis univariable los pacientes con cualquier tipo de antecedente tuvieron significativamente mayor incidencia acumulada de eventos no mortales (IA 58,4% vs 34,6% a los 9 años,  $p<0,001$ ) y mortales (IA 2,7% vs 1,9% a los 9 años,  $p=0,02$ ).



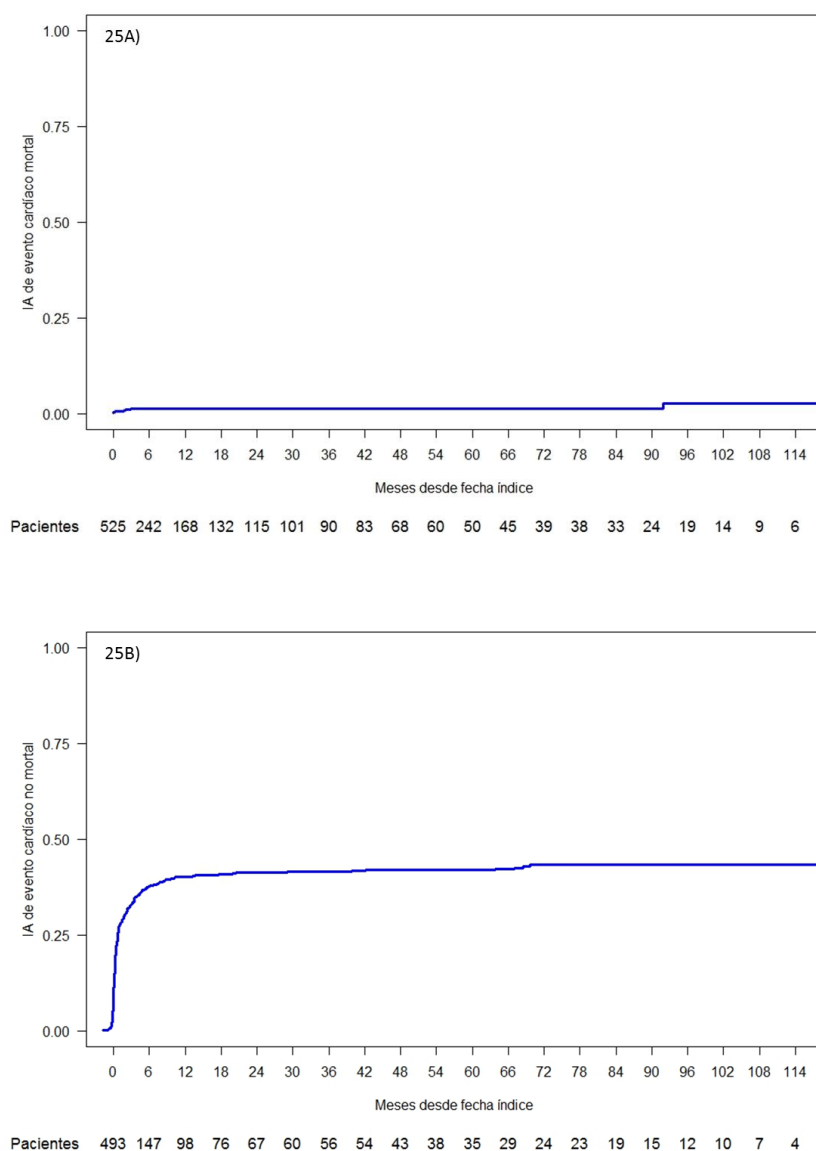
**Tabla 22.** Incidencia de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte 1L

	No evento cardíaco	P*	Evento cardíaco no mortal				Evento cardíaco mortal			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	296 (56,4)		222 (42,3)	37,8	43,3		7 (1,3)	1,2	2,8	
<b>Edad,</b>	296		222				7			
<65 años	165 (62,5)	0,013	95 (36)	31,3	37,2	0,001	4 (1,5)	1,2	3,1	0,92
≥65 años	131 (50,2)		127 (48,7)	44,4	49,4		3 (1,2)	1,2	1,2	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	296		222				7			
No	270 (59,7)	<0,001	180 (39,8)	35,6	40,5	0,002	2 (0,4)	0,3	1,9	<0,001
Sí	26 (35,6)		42 (57,5)	51,8	61		5 (6,9)	7,4	7,4	
<b>Antraciclina previa</b>	296		222				7			
No	278 (56,5)	0,05	209 (42,5)	37,8	43,3	0,91	5 (1)	0,8	2,4	0,005
Sí	18 (54,6)		13 (39,4)	37,4	37,4		2 (6,1)	7,9	7,9	
<b>ECOG</b>	296		222				7			
<2	240 (57,4)	0,59	173 (41,4)	36,3	42,6	0,17	5 (1,2)	1	2,7	0,4
≥2	56 (52,3)		49 (45,8)	43,5	46,4		2 (1,9)	1,9	1,9	
<b>FLT3-ITD</b>	269		209				7			
Negativo	222 (54,4)	0,33	179 (43,9)	38,6	45,2	0,55	7 (1,7)	1,6	3,5	0,25
Positivo	47 (61)		30 (39)	37,7	39		0	0	0	
<b>Tratamiento</b>	296		222				7			

Intensivo	166 (58,3)	0,62	115 (40,4)	36	41,6	0,24	4 (1,4)	1,2	3,1	0,8
No intensivo	130 (54,2)		107 (44,6)	39,9	45,1		3 (1,3)	1,3	1,3	
<b>EC en 1L</b>	296		222				7			
<b>No</b>	185 (63,1)	0,002	105 (35,8)	31,5	36,6	<0,001	3 (1)	0,7	2,4	0,28
<b>Sí</b>	111 (47,8)		117 (50,4)	45,7	51,8		4 (1,7)	1,9	1,9	
<b>ITK en 1L</b>	296		222				7			
No	277 (56,9)	0,49	203 (41,7)	37	42,6	0,25	7 (1,4)	1,3	2,8	0,49
Sí	19 (50)		19 (50)	47,4	50		0	0	0	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento

Los eventos cardíacos mortales aumentaron en los primeros meses sin mayor incremento durante el período de observación, salvo por un evento cardíaco mortal tardío (Figura 25A). Los eventos no mortales ocurrieron en los primeros 3-6 meses después del diagnóstico, con estabilización después de 9-12 meses desde el inicio de la terapia (Figura 25B).



**Figura 25.** 25A) IA de eventos cardíacos mortales en cohorte 1L, 25B) IA de eventos cardíacos no mortales en cohorte 1L

Teniendo en cuenta únicamente a los pacientes tratados con quimioterapia intensiva, se detectaron 4 eventos cardíacos mortales (incidencia 1,4%): uno ocurrió en inducción, 2 durante la consolidación y 1 durante el seguimiento (Tabla 23). La incidencia de eventos no mortales fue del 40,7% en ese grupo de pacientes, y la

mayoría ocurrió durante la inducción (21,8%), seguido de consolidación (14,8%) y trasplante (10,8).

**Tabla 23.** Momento de aparición de los eventos cardíacos en la cohorte 1L (solo para pacientes tratados con quimioterapia intensiva)

Momento de aparición	n	No evento	Evento no mortal	Evento mortal
		n (%)	n (%)	n (%)
<b>Total</b>	285	165 (57,9)	116 (40,7)	4 (1,4)
<b>Pretratamiento</b>	285	276 (96,8)	9 (3,2)	0 (0)
<b>Inducción</b>	285	222 (77,9)	62 (21,8)	1 (0,4)
<b>Consolidación</b>	169	142 (84)	25 (14,8)	2 (1,2)
<b>Trasplante</b>	65	58 (89,2)	7 (10,8)	0 (0)
<b>Post-TPH/ Seguimiento</b>	163	149 (91,4)	13 (8)	1 (0,6)

### 5.3.2 Incidencia de eventos de prolongación del intervalo QT del ECG en la cohorte 1L

En total, 56 pacientes presentaron al menos un evento de prolongación del intervalo QTcF. La IA de prolongación del intervalo QTcF grado 1-2 fue 7,8% a los 6 meses y 9,2% a los 9 años. La IA de prolongación del intervalo QTcF grado 3-4 fue 1,3% a los 6 meses y 2% a los 9 años (Figura 26). No se detectó ningún evento grado 4 ni 5.

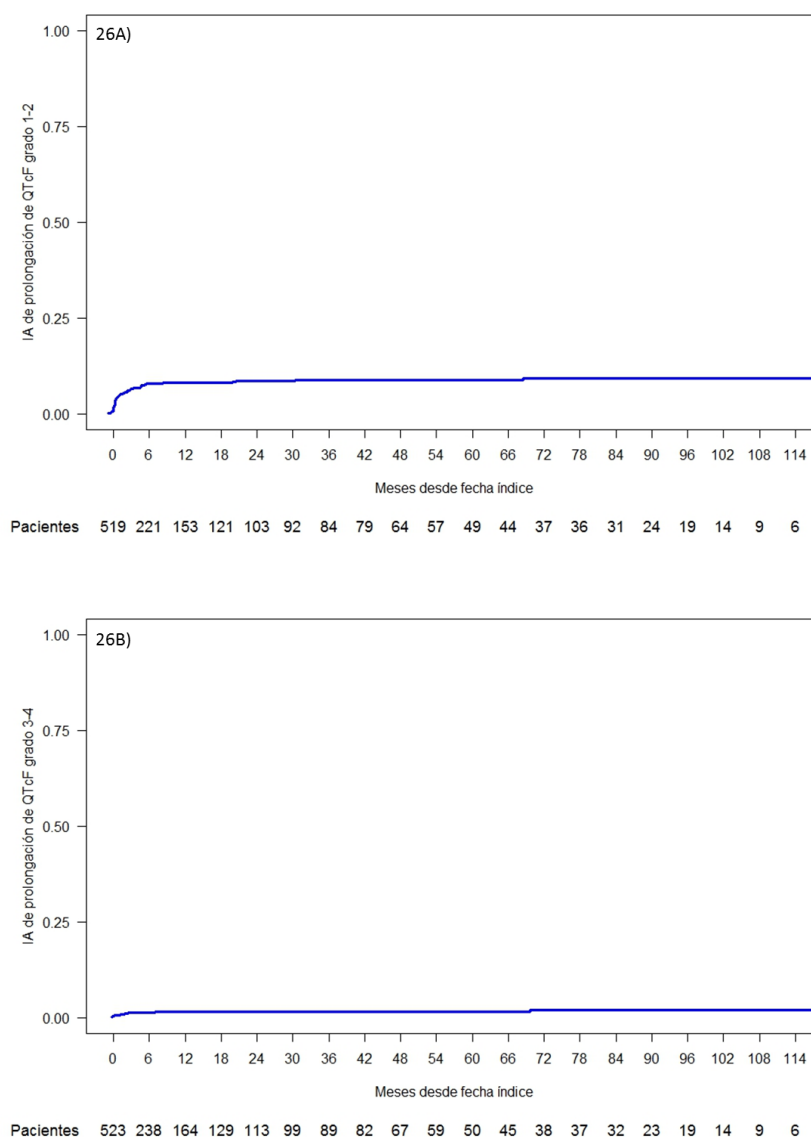
El grupo de pacientes con edad >65 años (IA 12% vs 6,8% a los 9 años,  $p=0,038$ ), con antecedentes cardiológicos de cualquier tipo (IA 14,9% vs 5,8% a los 9 años,  $p<0,001$ ) y relevantes (IA 16,5% vs 8,1% a los 9 años,  $p=0,018$ ), incluidos en ensayo clínico (IA 15,3% vs 4,8% a los 9 años,  $p<0,001$ ) y tratados con ITK en primera línea (IA 18,4% vs 8,4% a los 9 años,  $p=0,027$ ) tuvieron significativamente mayor IA de eventos grado 1-2 en el análisis univariable (Tabla 24).

**Tabla 24.** Incidencia de prolongación del intervalo QTcF según el grado (no prolongación vs grado 1-2 vs grado 3-4) en la cohorte 1L

	No prolongación QT	P*	Prolongación de intervalo QTcF grado 1-2				Prolongación de intervalo QTcF grado 3-4			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia N (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	469 (89,3)		47 (9)	7,8	9,2		9 (1,7)	1,3	2	
<b>Edad,</b>	469		47				9			
<65 años	242 (91,7)	0,12	17 (6,4)	5,7	6,4	0,038	5 (1,9)	1,1	2,4	0,81
≥65 años	227 (87)		30 (11,5)	10	12		4 (1,5)	1,6	1,6	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	469		47				9			
No	410 (90,7)	0,038	35 (7,7)	6,7	8,1	0,018	7 (1,6)	1,6	1,6	0,51
Sí	59 (80,8)		12 (16,4)	15,1	16,5		2 (2,7)	0	3,8	
<b>Antraciclina previa</b>	469		47				9			
No	441 (89,6)	0,33	42 (8,5)	7,5	8,6	0,22	9 (100)	1,4	2,1	0,44
Sí	28 (84,9)		5 (15,2)	12,1	12,1		0	0	0	
<b>ECOG</b>	469		47				9			
<2	370 (88,5)	0,4	41 (9,8)	8,4	10,1	0,18	7 (1,7)	1,2	2,1	0,93
≥2	99 (92,5)		6 (5,6)	5,7	5,7		2 (1,9)	1,9	1,9	
<b>FLT3-ITD</b>	432		45				8			
Negativo	361 (88,5)	0,63	40 (9,8)	8,6	10,1	0,36	7 (1,7)	1,2	2,1	0,78
Positivo	71 (92,2)		5 (6,5)	5,2	6,5		1 (1,3)	1,3	1,3	
<b>Tratamiento</b>	469		47				9			

Intensivo	256 (89,8)	0,9	24 (8,4)	7,7	8,4	0,65	5 (1,8)	1,1	2,3	0,95
No intensivo	213 (88,8)		23 (9,6)	8	10		4 (1,7)	1,7	1,7	
<b>EC en 1L</b>	469		47				9			
No	276 (94,2)	<0,001	14 (4,8)	4,1	4,8	<0,001	3 (1)	0,7	1,3	0,13
Sí	193 (83,2)		33 (14,2)	12,6	15,3		6 (2,6)	2,2	2,7	
<b>ITK en 1L</b>	469		47				9			
No	439 (90,1)	0,09	40 (8,2)	7,2	8,4	0,027	8 (1,6)	1,2	1,9	0,57
Sí	30 (79)		7 (18,4)	15,8	18,4		1 (2,6)	2,7	2,7	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



**Figura 26.** Incidencia acumulada de prolongación del intervalo QTcF en la cohorte 1L: 26A) Grado 1-2; 26B) Grado 3-4

### 5.3.3 Incidencia de eventos de arritmia en la cohorte 1L

La mayoría de las arritmias fue grado 3-4, con una IA de 5,2% a los 6 meses y 5,7% a los 9 años, mientras que la incidencia de arritmias grado 1-2 fue de 1,7% y de grado 5 de 0,8% (Figura 27). La IA de arritmia grado 1-2 fue significativamente superior en el análisis univariable en los pacientes incluidos en ensayo clínico (IA 3,1% vs 1,1% a los 9 años,  $p=0,036$ ). La IA de eventos grado 3-4 fue significativamente superior en los pacientes con antecedentes cardiológicos (IA 12,3% vs 4,7% a los 9 años,  $p=0,009$ ) y con ECOG  $\geq 2$  (IA 12,2% vs 4,1% a los 9 años,  $p=0,001$ ). El grupo de pacientes con antecedentes cardiológicos relevantes tuvo significativamente mayor IA de arritmia grado 5 (IA 2,8% vs 0,9% a los 9 años,  $p=0,02$ ) (Tabla 25).

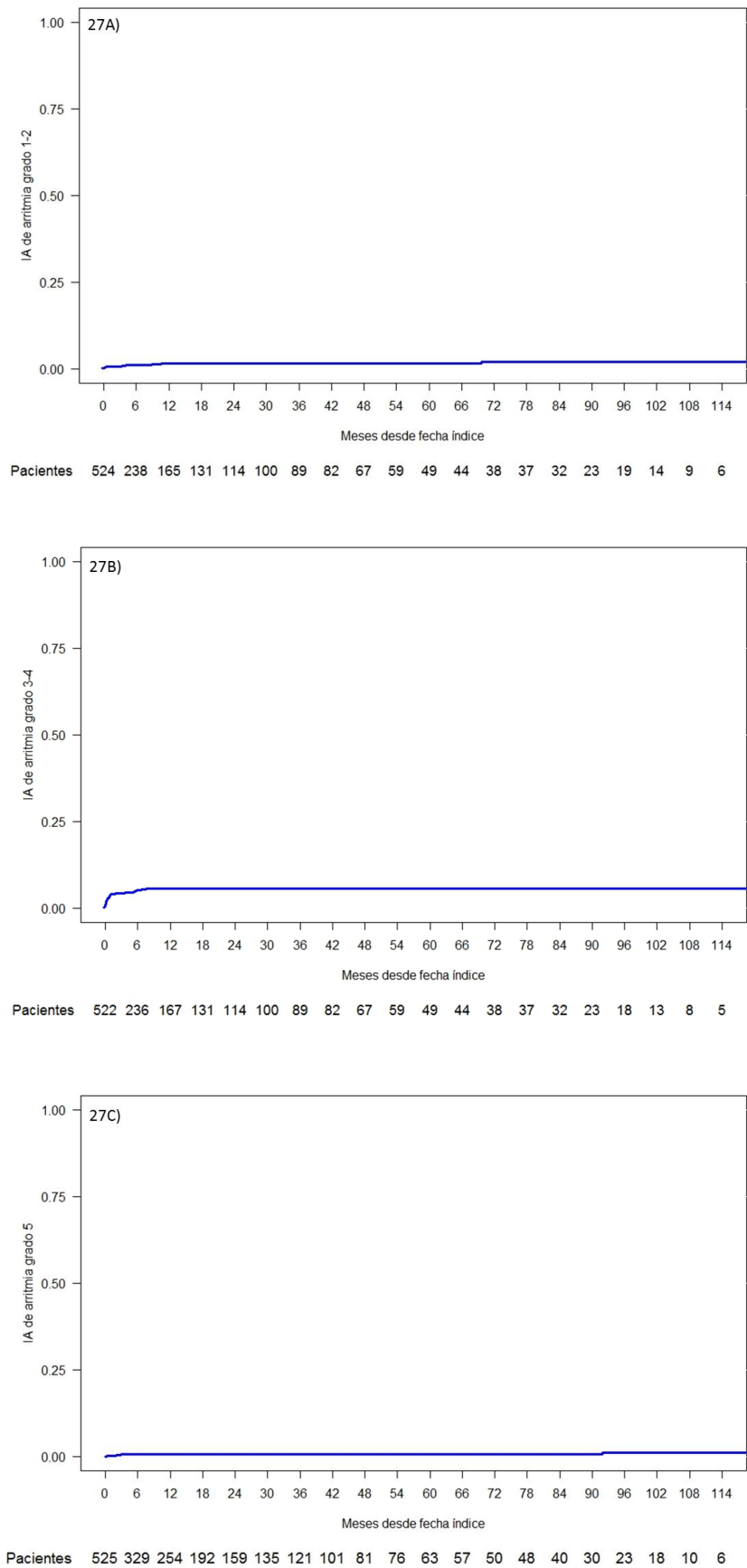
**Tabla 25.** Incidencia de arritmia cardíaca según el grado en la cohorte 1L

	No arritmia	P*	Arritmia grado 1-2				Arritmia grado 3-4				Arritmia grado 5			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	482 (91,8)		9 (1,7)	1,2	2		30 (5,7)	5,2	5,7		4 (0,8)	0,6	0,6	
<b>Edad,</b>	482		9				30				4			
<65 años	248 (93,9)	0,22	2 (0,8)	0,4	1,2	0,084	12 (4,6)	3,8	4,5	0,23	2 (0,8)	0,4	1,4	0,55
≥65 años	234 (89,7)		7 (2,7)	2	2,8		18 (6,9)	6,5	6,9		2 (0,8)	0,8	0,8	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	482		9				30				4			
No	421 (93,1)	0,009	8 (1,8)	1,3	1,8	0,79	21 (4,7)	4,2	4,7	0,009	2 (0,4)	0,2	0,9	0,02
Sí	61 (83,6)		1 (1,4)	0	2,1		9 (12,3)	11	12,3		2 (2,7)	2,8	2,8	
<b>Antraciclina previa</b>	486		9				30				4			
No	452 (91,9)	0,39	9 (1,8)	1,2	2,2	0,44	28 (5,7)	5,1	5,7	0,91	3 (0,6)	0,4	1	0,06
Sí	30 (90,9)		0	0	0		2 (6,1)	6,1	6,1		1 (3)	3,0	3,0	
<b>ECOG</b>	482		9				30				4			
<2	391 (93,5)	0,015	7 (1,7)	1,2	2	0,84	17 (4,1)	3,4	4,1	0,001	3 (0,7)	0,5	1,2	0,71



≥2	91 (85)		2 (1,9)	1	2,1		13 (12,2)	12,2	12,2		1 (0,9)	1	1	
<b>FLT3-ITD</b>	445		7				29				4			
Negativo	375 (91,9)	0,65	5 (1,2)	1	1,6	0,35	24 (5,9)	5,2	5,9	0,83	4 (1)	0,8	1,5	0,4
Positivo	70 (90,9)		2 (2,6)	1,4	2,8		5 (6,5)	6,5	6,5		0	0	0	
<b>Tratamiento</b>	482		9				30				4			
Intensivo	266 (93,3)	0,25	2 (0,7)	0,4	1,2	0,055	15 (5,3)	4,6	5,3	0,61	2 (0,7)	0,4	1,4	0,46
No intensivo	216 (90)		7 (2,9)	2,1	3,1		15 (6,3)	5,9	6,3		2 (0,8)	0,9	0,9	
<b>EC en 1L</b>	482		9				30				4			
No	272 (92,8)	0,24	2 (0,7)	0,3	1,1	0,036	17 (5,8)	5,5	5,8	0,9	2 (0,7)	0,4	1,2	0,59
Sí	210 (90,5)		7 (3)	2,2	3,1		13 (5,6)	4,8	5,6		2 (0,9)	0,9	0,9	
<b>ITK en 1L</b>	482		9				30				4			
No	445 (91,4)	0,61	9 (1,9)	1,3	2,1	0,42	29 (6)	5,3	6	0,39	4 (0,8)	0,6	1,2	0,62
Sí	37 (97,4)		0	0	0		1 (2,6)	2,6	2,6		0	0	0	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



**Figura 27.** Incidencia acumulada de arritmia en la cohorte 1L: 27A) Grado 1-2; 27B) Grado 3-4; 27C) Grado 5

#### **5.3.4 Incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca en la cohorte 1L**

Se registraron 5 (1%) eventos de insuficiencia cardíaca grado 1-2 y 2 (0,8%) de grado 3, mientras que la incidencia de eventos grado 4 fue del 11% (IA del 10,7% a los 6 meses y del 11,1% a los 9 años). En el análisis univariable, la IA de eventos grado 4 fue significativamente superior en el grupo de pacientes con antecedentes cardiológicos relevantes (IA a los 9 años 19,4% vs 9,7%,  $p=0,017$ ), con cualquier tipo de antecedente cardiológico (IA a los 9 años 14,8% vs 8,9%,  $p=0,032$ ) y ECOG  $>1$  (IA a los 9 años 20,6% vs 8,6%,  $p<0,001$ ) (Tabla 26).

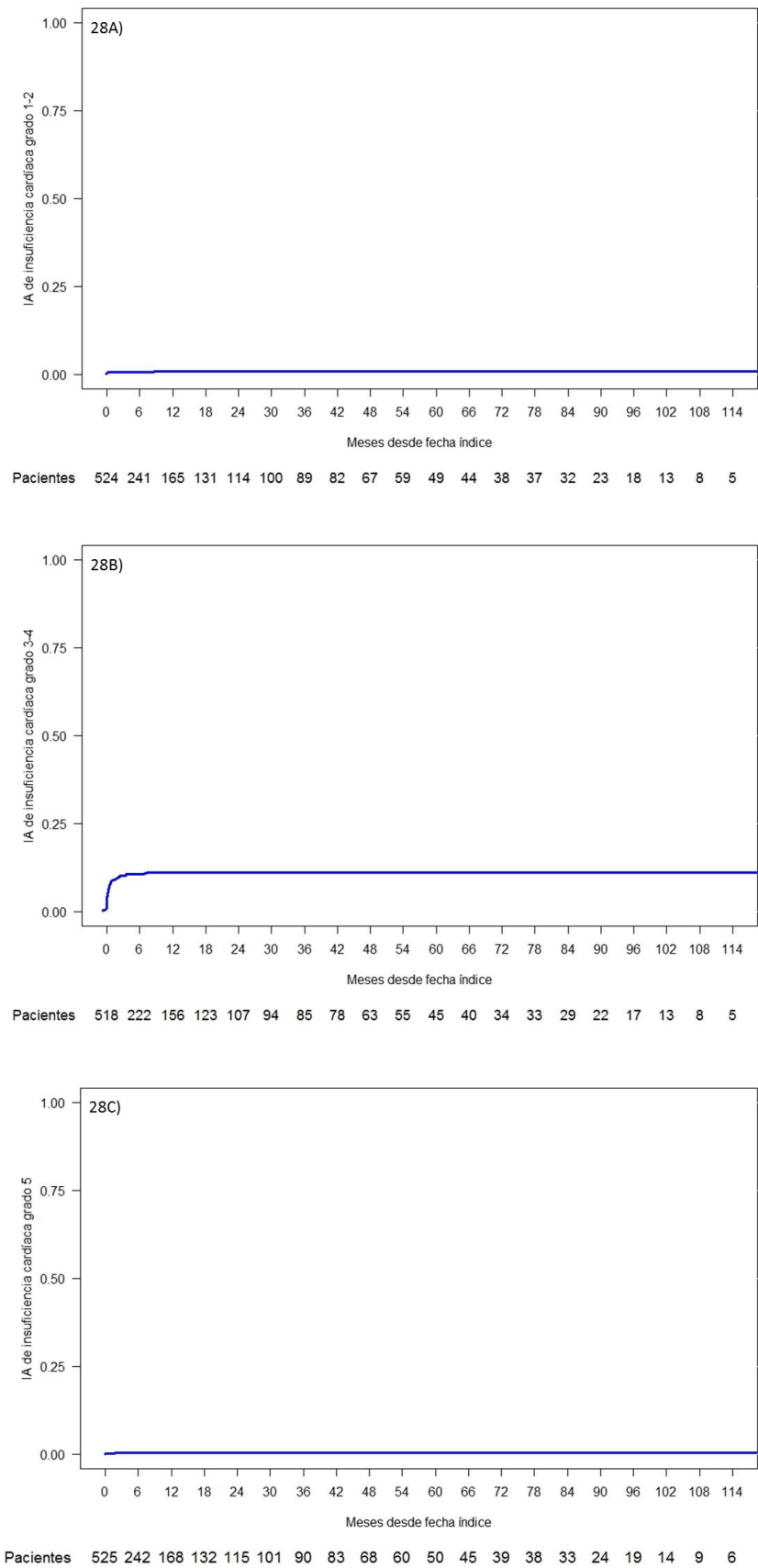
La Figura 28 muestra que todos los eventos de insuficiencia cardíaca ocurrieron en los primeros 12 meses desde el diagnóstico.

**Tabla 26.** Incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca según el grado en la cohorte 1L

	No insuficiencia cardíaca	P	Insuficiencia cardíaca grado 1-2				Insuficiencia cardíaca grado 3-4				Insuficiencia cardíaca grado 5			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia N (%)	Incidencia acumulada			Incidencia N (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	460 (87,6)		5 (1)	0,6	1		58 (11)	10,7	11,1		2 (0,8)	0,4	0,4	
<b>Edad,</b>	460		5				58				2			
<65 años	233 (88,3)	0,48	4 (1,5)	0,8	1,6	0,2	26 (10)	9,5	9,9	0,37	1 (0,4)	0,4	0,4	0,98
≥65 años	227 (87)		1 (0,4)	0,4	0,4		32 (12,3)	11,9	12,3		1 (0,4)	0,4	0,4	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	460		5				58				2			
No	404 (89,4)	<0,001	4 (0,9)	0,4	0,9	0,64	44 (9,7)	9,3	9,7	0,017	0	0	0	<0,001
Sí	56 (76,7)		1 (1,4)	1,4	1,4		14 (19,2)	19,4	19,4		2 (2,7)	2,9	2,9	
<b>Antraciclina previa</b>	460		5				58				2			
No	431 (87,6)	0,074	5 (1)	0,6	1,1	0,57	55 (11,2)	10,8	11,2	0,71	1 (0,2)	0,2	0,2	0,01
Sí	29 (87,9)		0	0	0		3 (9,1)	9,1	9,1		1 (3)	3,3	3,3	
<b>ECOG</b>	460		5				58				2			
<2	376 (90)	0,005	4 (1)	0,5	1	0,94	36 (8,6)	8,4	8,6	<0,001	2 (0,5)	0,5	0,5	0,49
≥2	84 (78,5)		1 (0,9)	0,9	0,9		22 (20,6)	19,6	20,6		0	0	0	
<b>FLT3-ITD</b>	425		5				53				2			
Negativo	361 (88,5)	0,29	3 (0,7)	0,5	0,8	0,13	42 (10,3)	9,8	10,3	0,29	2 (0,5)	0,5	0,5	0,54

Positivo	64 (83,1)		2 (2,6)	1,3	2,9		11 (14,3)	14,3	14,3		0	0	0	
<b>Tratamiento</b>	460		5				58				2			
Intensivo	248 (87)	0,71	4 (1,4)	0,7	1,5	0,26	32 (11,2)	10,9	11,3	0,89	1 (0,4)	0,4	0,4	0,9
No intensivo	212 (88,3)		1 (0,4)	0,4	0,4		26 (10,8)	10,5	10,9		1 (0,4)	0,4	0,4	
<b>EC en 1L</b>	460		5				58				2			
No	255 (87)	0,09	5 (1,7)	1	1,8	0,048	33 (11,3)	10,9	11,3	0,89	0	0	0	0,11
Sí	205 (88,4)		0	0	0		25 (10,8)	10,4	10,8		2 (0,9)	0,9	0,9	
<b>ITK en 1L</b>	460		5				58				2			
No	428 (87,9)	0,66	4 (0,8)	0,6	0,8	0,26	53 (10,9)	10,5	10,9	0,63	2 (0,4)	0,4	0,4	0,69
Sí	32 (84,2)		1 (2,6)	0	3,2		5 (13,2)	13,2	13,2		0	0	0	

\*Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; # Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1L: primera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



**Figura 28.** Incidencia acumulada de insuficiencia cardíaca en la cohorte 1L: 28A) Grado 1-2; 28B) Grado 3-4; 28C) Grado 5.

### 5.3.5 Factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos en la cohorte 1L

El análisis multivariable mostró que la edad >65 años (HR 2,  $p=0,002$ ) y la presencia de antecedente cardíaco (HR 1,6,  $p=0,009$ ) y el tratamiento con quimioterapia no intensiva (HR 1,9,  $p=0,006$ ) se asociaron con mayor incidencia acumulada de evento cardíaco no mortal (Tabla 27).

**Tabla 27.** Análisis multivariable de factores pronóstico para el desarrollo de evento cardíaco no mortal en la cohorte 1L

Variable	Categoría desfavorable	Análisis univariable	Análisis multivariable	
		P	HR (IC95%)	P
Edad	≥65	0,001	2 (1,3-3,1)	0,002
ECOG	>2	0,17	1,3 (0,9-1,8)	0,11
Antecedente cardiológico*	Sí	<0,001	1,6 (1,1-2,2)	0,009
Tratamiento	No intensivo	0,24	1,9 (1,2-2,9)	0,006
EC en primera línea	Sí	<0,001	1,4 (0,5-1)	0,08
Uso de ITK	Sí	0,25	1 (0,6-1,8)	0,89

#Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; ITK: inhibidor de FLT3; HR: *Hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%

## 5.4 Resultados de la Cohorte 2L

### 5.4.1 Características de los pacientes, la leucemia y el tratamiento de los pacientes incluidos en cohorte de segunda y tercera línea (2L y 3L)

La Tabla 28 muestra las diferentes características en el momento del diagnóstico para los pacientes de la cohorte global, o en la primera o segunda recaída para los pacientes de las cohortes 2L y 3L, respectivamente. La mediana de edad, los leucocitos y la LDH tendieron a decrecer en las líneas sucesivas.

**Tabla 28.** Características de los pacientes y su LMA en las cohortes global, 2L y 3L

Característica	Cohorte global		Cohorte 2L		Cohorte 3L	
	Mediana (rango)	n (%)	Mediana (rango)	n (%)	Mediana (rango)	n (%)
N		571		327		189
Edad, años	65 (18-98)		62 (21-87)	327	58 (20-87)	189

<65		272 (48)		187 (57)		125 (66)
≥65		299 (52)		140 (43)		64 (34)
<b>Sexo</b>		571		327		189
Hombre		331 (58)		190 (58)		110 (58)
Mujer		240 (42)		137 (42)		79 (42)
<b>ECOG</b>	1 (0-4)	571	0 (1-3)	320	0 (1-3)	180
0-1		432 (76)		273 (86)		158 (87)
≥2		139 (24)		47 (15)		22 (13)
<b>Antraciclina previa</b>		571		327		189
Sí		39 (7)		227 (69)		158 (83)
No		532 (93)		100 (31)		31 (17)
<b>Dosis previa de antraciclina, mg/m<sup>2</sup></b>	240 (80-560)		180 (60-660)		330 (120-990)	
<b>Tipo de LMA</b>		571		327		189
De novo		350 (61)		211 (65)		144 (76)
t-LMA		91 (16)		43 (13)		17 (9)
SMD/SMPC		130 (23)		72 (22)		28 (15)
<b>Enfermedad extramedular</b>		569		327		189
Sí		100 (18)		19 (6)		19 (10)
No		469 (82)		308 (94)		170 (90)
<b>Leucocitos, ×10<sup>9</sup>/L</b>	8 (0,3-434,3)	571	2,7 (0,1-156,9)	323	2,9 (0,2-253)	188
≤ 5		241 (42)		222 (69)		126 (67)
5-10		68 (12)		41 (13)		22 (12)
10-50		153 (27)		40 (12)		28 (15)
> 50		109 (19)		19 (6)		12 (6)
<b>Hemoglobina, g/dL</b>	8,8 (2,9-15,5)	571	9,8 (5-16,2)	322	9,4 (5,9-15,5)	188
≤ 10		434 (76)		178 (55)		121 (65)
> 10		137 (24)		144 (45)		67 (35)
<b>Plaquetas, ×10<sup>9</sup>/L</b>	53 (1-1442)	570	52 (1-704)	322	31 (2-751)	188
≤ 20		109 (19)		71 (22)		58
> 20		461 (81)		251 (78)		130 (31)
<b>Blastos en SP, %</b>		563		306		175 (69)
≤ 50		417 (74)		253 (83)		126 (72)
> 50		146 (26)		53 (17)		49 (28)
<b>Blastos en MO, %</b>	47 (0-100)	559	33 (0-100)	310	44 (0-100)	182
≤ 30		158 (28)		147 (48)		68 (37)
>30≤70		234 (42)		95 (31)		62 (34)
> 70		167 (30)		67 (21)		52 (29)
<b>Creatinina, mg/dL</b>	0,9 (0,1-	570	0,8 (0,2-3,3)	321	0,8 (0,2-	187



	7,4)				3,4)	
≤ 1,3		482 (85)		301 (94)		175 (94)
> 1,3		88 (15)		20 (6)		12 (6)
<b>Urea, mg/dL</b>	36 (6-174)	554	33 (10-132)	308	31 (11-143)	187
≤ 50		429 (77)		272 (89)		173 (92)
> 50		125 (23)		36 (11)		14 (8)
<b>Ácido úrico, mg/dL</b>	5 (1-29)	489	4,6 (0,4-12,6)	295	4,1 (1,2-11)	176
≤ 7		398 (81)		268 (82)		166 (94)
> 7		91 (19)		27 (8)		10 (6)
<b>Bilirrubina, mg/dL</b>	0,6 (0,1-6,2)	553	0,5 (0,1-5,5)	312	0,5 (0,2-2,4)	180
≤ 1,2		484 (88)		292 (94)		171 (95)
> 1,2		69 (12)		20 (6)		9 (5)
<b>AST, U/L</b>	22 (6-1085)	549	21 (5-348)	319	23 (7-185)	184
≤ 50		482 (88)		296 (93)		165 (90)
> 50		66 (12)		23 (7)		19 (10)
<b>ALT, U/L</b>	18 (3-714)	566	22 (2-234)	321	23 (4-403)	187
≤ 50		504 (89)		267 (83)		149 (80)
> 50		62 (11)		54 (17)		38 (20)
<b>Álbumina, g/dL</b>	3,7 (1,6-5,2)	518	4 (2,1-5,5)	282	4 (2,3-5)	174
≤ 3,5		204 (39)		63 (22)		39 (23)
> 3,5		314 (61)		219 (78)		135 (77)
<b>LDH, U/L</b>	521 (101-42.630)	558	339 (82-16.666)	300	314 (83-5.665)	183
≤ 600		307 (55)		241 (81)		136 (74)
> 600		251 (45)		59 (19)		47 (26)
<b>Citogenética</b>		571		327		189
Normal		211 (37)		58 (18)		18 (9)
Anormal		293 (51)		63 (19)		27 (15)
No metafases		47 (8)		36 (11)		19 (10)
No disponible		20 (4)		170 (52)		125 (66)
<b>Riesgo citogenético</b>		517		121		45
Favorable		27 (5)		0		1 (2)
Intermedio		307 (59)		58 (48)		30 (65)
Adverso		183 (35)		63 (52)		14 (33)
<b>FLT3-ITD</b>		517		175		76
Positivo		79 (15)		38 (22)		20 (26)
Negativo		438 (85)		137 (78)		56 (74)
<b>Ratio FLT3-ITD</b>		517		175		76
<0,05		452 (87)		137 (78)		60 (79)

0,05-0,5		24 (5)		14 (8)		4 (5)
0,5-0,8		23 (4)		9 (5)		2 (3)
≥0,8		18 (3)		15 (9)		10 (13)
<b>FLT3-TKD</b>		505		165		74
Positivo		26 (13)		17 (10)		9 (12)
Negativo		479 (93)		148 (90)		65 (88)
<b>NPM1</b>		514		149		77
Positivo		119 (23)		49 (33)		24 (31)
Negativo		395 (77)		100 (66)		53 (69)
<b>CEBPA</b>		331		106		54
Positivo		14 (4)		9 (9)		0
Negativo		317 (96)		96 (92)		54 (100)
<b>IDH</b>		343		234		64
IDH1 positivo		23 (7)		15 (6)		9 (14)
IDH2 positivo		54 (16)		23 (10)		18 (28)
Negativo		266 (78)		196 (84)		37 (58)

t-LMA: LMA relacionada con el tratamiento; SMD: síndrome mielodisplásico; SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa

La Tabla 29 muestra las diferentes características de los pacientes de las tres cohortes respecto a la situación basal cardiológica en el momento de entrar en el estudio. La frecuencia de antecedentes cardiológicos relevantes disminuyó al avanzar las líneas de tratamiento, así como el uso de medicación cardiológica de base.

**Tabla 29.** Características de la situación cardiológica de los pacientes en las cohortes global, 2L y 3L

Característica	Cohorte global		Cohorte 2L		Cohorte 3L	
	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	N (%)
<b>Antecedentes cardíacos relevantes</b>		571		327		189
Sí		82 (14)		35 (11)		10 (5)
No		489 (86)		292 (89)		179 (95)
<b>Cualquier antecedente cardíaco</b>		571		327		189
Sí		215 (38)		112 (34)		67 (36)
No		356 (62)		215 (66)		122 (64)
<b>Medicación cardiológica basal</b>		571		327		189

Sí		265 (46)		110 (34)		56 (30)
No		306 (54)		217 (66)		133 (70)
<b>Número fármacos</b>	0 (0-9)	571	0 (0-6)	327	0 (0-5)	189
0		306 (54)		217 (66)		133 (70)
1-2		176 (31)		78 (24)		42 (23)
3-4		73 (13)		25 (8)		13 (7)
>4		16 (3)		5 (2)		1 (1)
<b>ECG basal</b>		571		327		189
Normal		278 (49)		153 (47)		93 (49)
Anormal no clínicamente significativo		128 (22)		62 (19)		42 (23)
Anormal clínicamente significativo		17 (3)		7 (2)		3 (2)
No disponible		148 (26)		105 (32)		51 (27)
<b>QTcF basal en ECG</b>	421 (347-556)	409	418 (308-521)	217	420 (372-489)	137
QTcF <450		359 (88)		201 (93)		125 (91)
QTcF 450-480		38 (9)		13 (6)		10 (7)
QTcF 481-500		7 (2)		2 (1)		2 (1)
QTcF >500		5 (1)		1 (0.4)		0
<b>Ecocardiograma basal</b>		571		327		189
Normal		242 (42)		82 (25)		56 (29)
Anormal		70 (12)		16 (5)		10 (5)
No disponible		259 (45)		229 (70)		123 (65)
<b>FEVI basal</b>	66 (35-92)	221	65 (43-87)	87	64 (52-85)	56
FEVI <50		6 (3)		2 (2)		0
FEVI ≥50		215 (97)		85 (98)		56 (100)
<b>Insuficiencia cardíaca basal</b>		571		327		189
Sí		39 (7)		8 (2)		2 (1)
No		532 (93)		319 (98)		187 (99)
<b>NYHA basal</b>	0 (0-4)	571	0 (0-3)	323	0 (0-1)	189
0		532 (93)		319 (98)		187 (99)
1		12 (2)		5 (2)		2 (1)
2		11 (2)		2 (1)		0

3		13 (2)		1 (0.3)		0
4		3 (1)		0		0
<b>Isquemia cardíaca basal</b>		571		327		188
Sí		11 (2)		3 (1)		1 (1)
No		560 (98)		324 (99)		187 (99)

ECG; electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NYHA: *New York Heart Association*

La Tabla 30 muestra los esquemas de tratamiento utilizados por los pacientes en 2L y 3L. Un 64% de los pacientes de la cohorte 2L y 57% de los pacientes de la cohorte 3L fueron incluidos en ensayos clínicos.

**Tabla 30.** Esquemas de tratamiento de los pacientes incluidos en la cohorte 2L y 3L

Aproximación terapéutica	Esquema	Cohorte 2L n (%)	Cohorte 3L n (%)
<b>Total</b>		<b>327</b>	<b>189</b>
<b>Quimioterapia intensiva</b>		<b>72 (22)</b>	<b>50 (26)</b>
	IDA + Ara-C (3+7)	10 (3)	2 (1)
	Ara-C	2 (1)	0
	FLAG-IDA (fludarabina + Ara-C + IDA)	53 (16)	31 (16)
	Mitoxantrone + Ara-C + etopósido	1 (0.3)	2 (1)
	Trasplante alogénico	6 (2)	15 (8)
<b>Tratamiento no intensivo</b>		<b>46 (14)</b>	<b>33 (17)</b>
	Azacitidina	6 (2)	3 (2)
	Decitabina	2 (1)	2 (1)
	Ara-C dosis bajas o FLUGA (fludarabina + Ara-C dosis bajas)	34 (10)	20 (10)
	Gilteritinib/quizartinib/otro ITK en monoterapia	1 (0.3)	3 (2)
	Otro no intensivo	3 (1)	5 (3)
<b>Ensayo clínico</b>		<b>209 (64)</b>	<b>107 (57)</b>
	Quimioterapia intensiva + ITK/placebo	15 (5)	1 (1)
	Quimioterapia intensiva sin ITK	100 (31)	50 (26)
	Gilteritinib/quizartinib/ otro ITK (monoterapia)	12 (4)	6 (3)
	Quimioterapia no intensiva sin ITK	82 (25)	49 (26)

IDA: idarubicina; Ara-C: citarabina; Alo-TPH: trasplante alogénico; ITK: inhibidor de FLT3

#### **5.4.2 Incidencia de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte 2L**

En total, se observaron 5 (1,5%) eventos cardíacos mortales durante el período de observación en la cohorte 2L (IA del 1,3% a los 6 meses y IA del 2% a los 8 años) (Figura 29). Dichos eventos grado 5 fueron: asistolia, fibrilación ventricular, edema pulmonar, disfunción de ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca, es decir 2 eventos de arritmia y 3 de insuficiencia cardíaca según las definiciones utilizadas en esta Tesis doctoral. Ningún grupo de pacientes tuvo mayor incidencia de eventos mortales en el análisis univariable (mayor frecuencia en pacientes menores de 65 años y con ECOG>1, sin significación estadística).

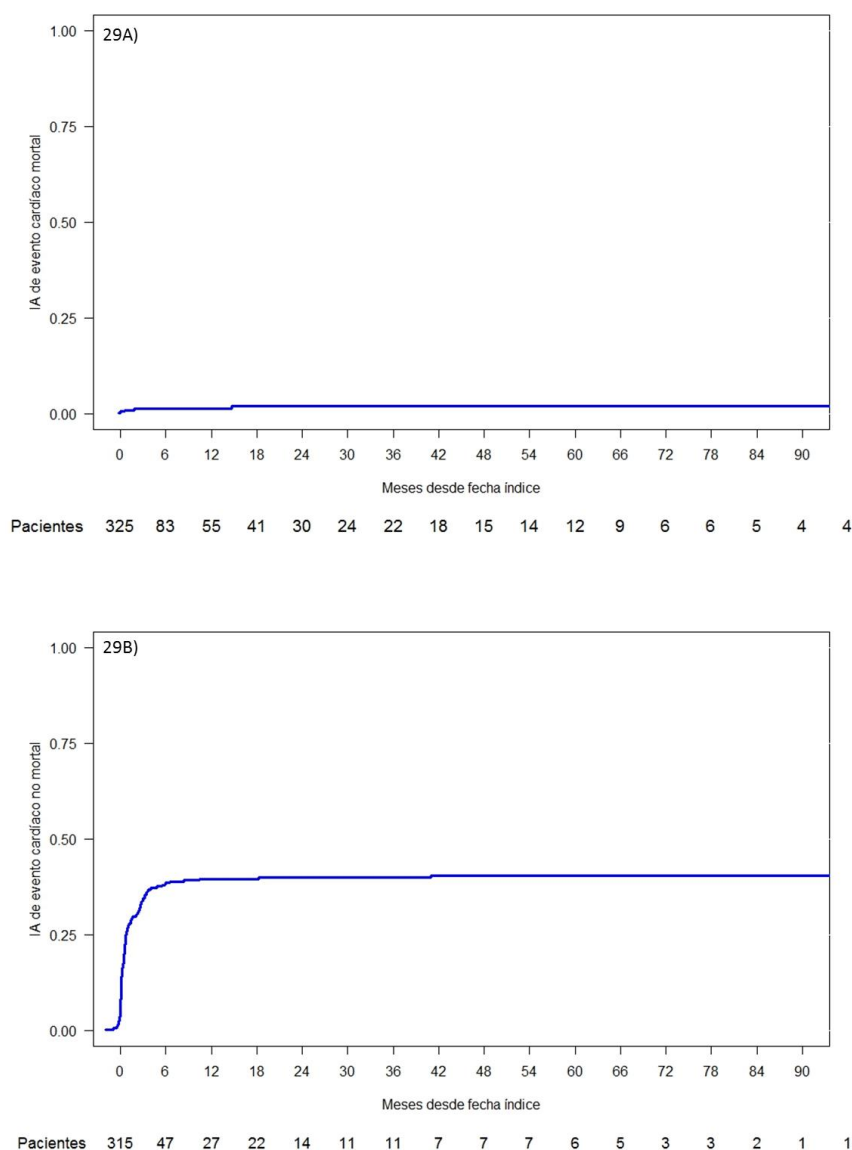
En cuanto a los eventos no mortales, la incidencia fue de 39,8%. Los pacientes con cualquier tipo de antecedente cardíaco previo (IA a los 8 años 47,1% vs 36,2%,  $p=0,036$ ), ECOG<2 (IA a los 8 años 43,6% vs 26,5%,  $p=0,036$ ), tratados con esquemas intensivos (IA a los 8 años 45,4% vs 33,3%,  $p=0,02$ ) y los incluidos en ensayos clínicos en segunda línea (IA a los 8 años 47,6% vs 27,2%,  $p<0,001$ ) presentaron un IA aumentada de eventos cardíacos no mortales en el análisis univariable (Tabla 31).

**Tabla 31.** Incidencia acumulada de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte 2L

	No evento cardíaco	P*	Evento cardíaco no mortal				Evento cardíaco mortal			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	192 (58,7)		130 (39,8)	38,6	40,5		5 (1,5)	1,3	2	
<b>Edad,</b>	192		130				5			
<65 años	104 (55,6)	0,087	78 (41,7)	40,2	42,6	0,36	5 (2,7)	2,3	3,4	0,058
≥65 años	88 (62,9)		52 (37,1)	36,4	37,1		0	0	0	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup></b>	192		130				5			
No	174 (59,6)	0,56	114 (39)	37,6	39,8	0,2	4 (1,4)	1,1	1,9	0,45
Sí	18 (51,4)		16 (45,7)	46,8	46,8		1 (2,9)	2,9	2,9	
<b>Antraciclina previa</b>	192		130				5			
No	66 (66)	0,09	34 (34)	33	33	0,14	0	0	0	0,15
Sí	126 (55,5)		96 (42,3)	41,1	43		5 (2,2)	1,9	2,8	
<b>ECOG en 1 R/R</b>	186		129				5			
<2	153 (56)	0,03	117 (42,9)	41,6	43,6	0,036	3 (1,1)	0,7	1,6	0,084
≥2	33 (70,2)		12 (25,5)	24,2	26,5		2 (4,3)	4,6	4,6	
<b>FLT3-ITD en 1 R/R</b>	90		81				4			
Negativo	72 (52,6)	0,22	63 (46)	44,6	46,1	0,22	2 (1,5)	0,9	2,8	0,35
Positivo	18 (47,4)		18 (47,4)	49,7	49,7		2 (5,3)	5,3	5,3	
<b>Tratamiento en 2L</b>	192		130				5			

Intensivo	100 (53,2)	0,049	84 (44,7)	43,5	45,4	0,02	4 (2,1)	1,7	2,9	0,3
No intensivo	92 (66,2)		46 (33,1)	31,9	33,3		1 (0,7)	0,7	0,7	
<b>EC en 2L</b>	192		130				5			
No	84 (71,2)	<0,001	31 (26,3)	24,1	27,2	<0,001	3 (2,5)	1,7	3,2	0,33
Sí	108 (51,7)		99 (47,4)	46,7	47,6		2 (1)	1,1	1,1	
<b>ITK en 2L</b>	192		130				5			
No	173 (57,9)	0,51	121 (40,5)	39,2	41,1	0,26	5 (1,7)	1,4	2,2	0,46
Sí	19 (67,9)		9 (32,1)	32,1	32,1		0	0	0	

\* Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1 R/R: primera recaída/resistencia; 2L: segunda línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



**Figura 29.** Incidencia acumulada de eventos cardíacos en la cohorte 2L: 29A) Mortales; 29B) No mortales

#### 5.4.3 Incidencia de eventos cardíacos por grado CTCAE en la cohorte 2L

La incidencia de eventos grado 1-2 fue de 16,5%, grado 3-4 de 23,2% y de grado 5 de 1,5%.

Los pacientes expuestos previamente a antraciclinas (IA a los 8 años 21% vs 10,3%,  $p=0,046$ ), ECOG<2 (IA a los 8 años 19,8% vs 7,6%,  $p=0,017$ ), tratados con esquemas intensivos (IA a los 8 años 21,9% vs 12,4%,  $p=0,044$ ) y los incluidos en ensayos clínicos en segunda línea (IA a los 8 años 24,3% vs 6,6%,  $p<0,001$ ) presentaron un IA aumentada de eventos cardíacos grado 1-2 (Tabla 32). No se observaron diferencias significativas en el caso de los eventos grado 3-4 y grado 5.



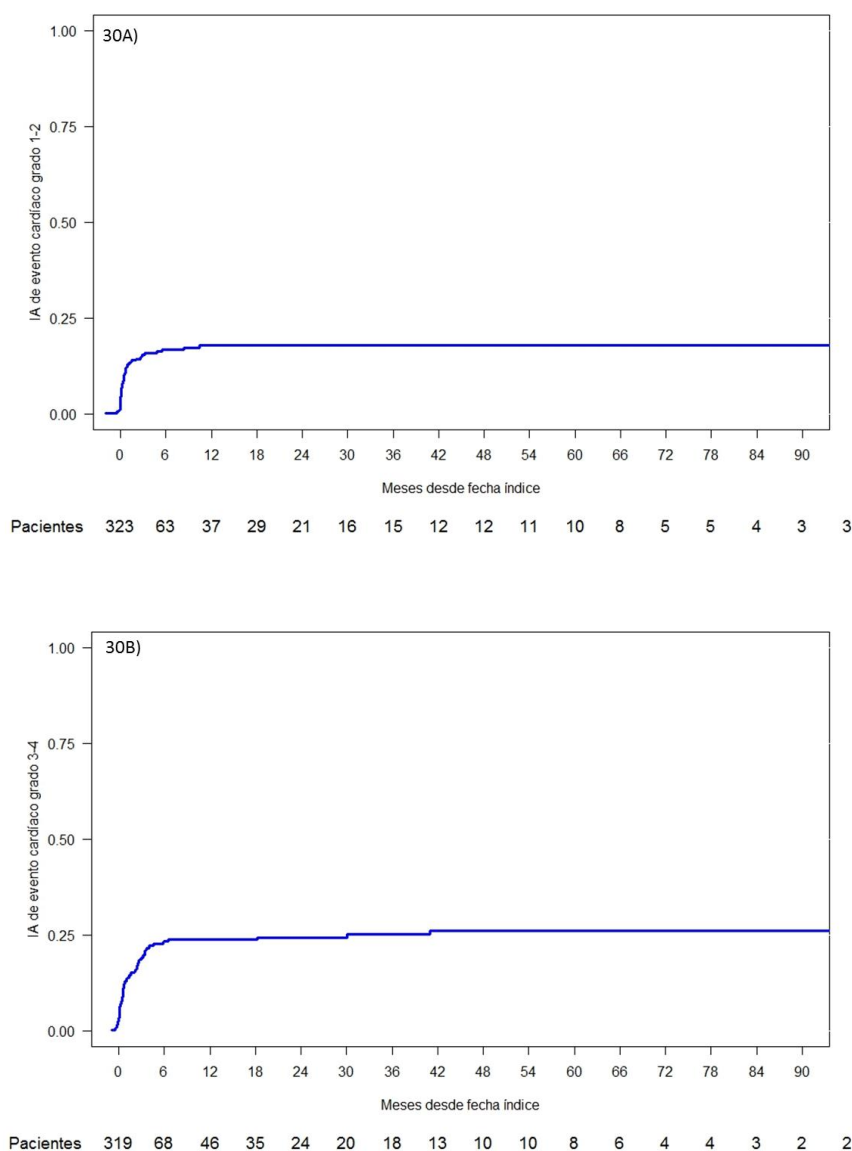
**Tabla 32.** Incidencia acumulada de eventos cardíacos grado 1-2, grado 3-4 y grado 5 en la cohorte 2L

	No evento	P*	Evento cardíaco grado 1-2				Evento cardíaco grado 3-4				Evento cardíaco grado 5			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>N</b>	192 (58,7)		54 (16,5)	16,8	17,8		76 (23,2)	23,5	26		5 (1,5)	1,3	2	
<b>Edad,</b>	192		54				76				5			
<65 años	104 (55,6)	0,12	35 (18,7)	18,4	20,2	0,25	43 (23)	23,7	25,3	0,97	5 (2,7)	2,3	3,4	0,058
≥65 años	88 (62,9)		19 (13,6)	14,6	14,6		33 (23,6)	23,1	26,8		0	0	0	
<b>Antecedentes cardiológicos<sup>#</sup> relevantes</b>	192		54				76				5			
No	174 (59,6)	0,39	45 (15,4)	15,5	16,7	0,069	69 (23,6)	23,6	26,3	0,94	4 (1,4)	1,1	1,9	0,45
Sí	18 (51,4)		9 (25,7)	27	27		7 (20)	21,2	21,2		1 (2,9)	2,9	2,9	
<b>Antraciclina previa</b>	192		54				76				5			
No	66 (66)	0,065	10 (10)	10,3	10,3	0,046	24 (24)	23	24,4	0,96	0	0	0	0,15
Sí	126 (55,5)		44 (19,4)	19,5	21		52 (22,9)	23,6	24,9		5 (2,2)	1,9	2,8	
<b>ECOG en 1R/R</b>	186		53				76				5			
<2	153 (56)	0,028	51 (18,7)	19,2	19,8	0,017	66 (24,2)	24,3	27,4	0,67	3 (1,1)	0,7	1,6	0,087
≥2	33 (70,2)		2 (4,3)	2,2	7,6		10 (21,3)	22,3	22,3		2 (4,3)	4,6	4,6	
<b>FLT3-ITD en</b>	90		38				43				4			

<b>1R/R</b>														
Negativo	72 (52,6)	0,38	31 (22,6)	22,9	24,1	0,49	32 (23,4)	23,2	26,6	0,44	2 (1,5)	0,9	2,8	0,33
Positivo	18 (47,4)		7 (18,4)	21,8	21,8		11 (29)	31,5	31,5		2 (5,3)	5,3	5,3	
<b>Tratamiento</b>	192		54				76				5			
Intensivo	100 (53,2)	0,063	38 (20,2)	20,1	21,9	0,044	46 (24,5)	25,6	26,6	0,33	4 (2,1)	1,7	2,9	0,3
No intensivo	92 (66,2)		16 (11,5)	12,4	12,4		30 (21,6)	20,5	23,6		1 (0,7)	0,7	0,7	
<b>EC en 2L</b>	192		54				76				5			
No	84 (71,2)	<0,001	7 (5,9)	5,2	6,6	<0,001	24 (20,3)	19	21,7	0,14	3 (2,5)	1,7	3,2	0,33
Sí	108 (51,7)		47 (22,5)	23,4	24,3		52 (24,9)	25,9	28,2		2 (1)	1,1	1,1	
<b>ITK en 2L</b>	192		54				76				5			
No	173 (57,9)	0,57	49 (16,4)	16,4	17,6	0,97	72 (24,1)	24,3	27	0,16	5 (1,7)	1,4	2,2	0,47
Sí	19 (67,9)		5 (17,9)	18,9	18,9		4 (14,3)	14,3	14,3		0	0	0	

\* Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; #Antecedentes cardiológicos relevantes; EC: ensayo clínico; 1 R/R: primera recaída/resistencia; 2L: segunda línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento

La Figura 30 muestra las curvas de incidencia acumulada de eventos grado 1-2 y grado 3-4: la totalidad de eventos grado 1-2 ocurrió en los primeros 12 meses desde la fecha índice, mientras que en el caso de los eventos grado 3-4 una minoría apareció de forma tardía.



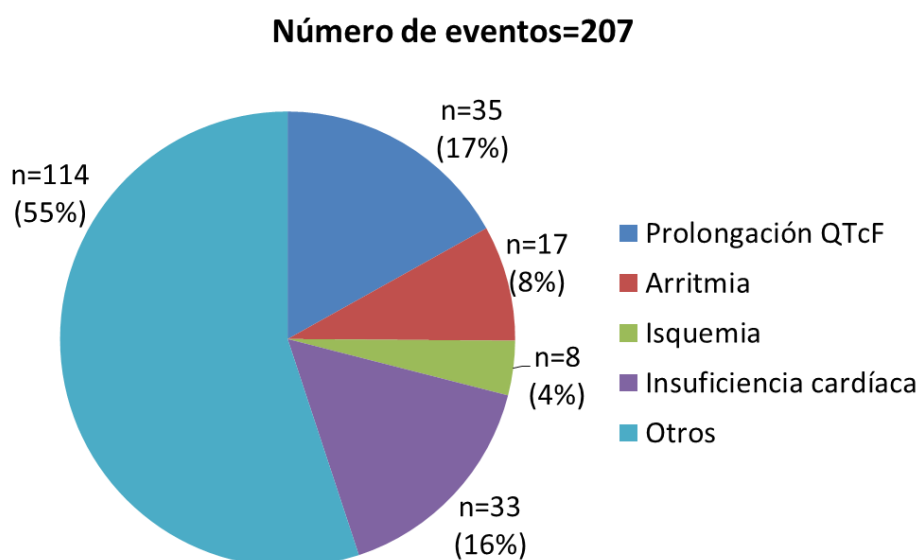
**Figura 30.** Incidencia acumulada de eventos cardíacos según el grado en la cohorte 2L: 30A) Grado 1-2; 30B) Grado 3-4.

#### 5.4.4 Descripción de todos los eventos cardíacos, causalidad y resultados en la cohorte 2L

Entre los 135 pacientes que desarrollaron evento cardíaco durante el periodo de observación correspondiente a la cohorte 2L (desde la fecha de primera R/R e

inicio de seguimiento en HULaFe hasta fecha de segunda R/R o último seguimiento), se registró un total de 207 eventos (media de 1,5 eventos/paciente).

De esos 207 eventos, 35 (16,9%) fueron prolongaciones del intervalo QTcF, 17 (8,2%) correspondieron a arritmias, 8 (3,9%) a eventos de isquemia cardíaca, y 33 (15,9%) a eventos de insuficiencia cardíaca.



**Figura 31.** Distribución del tipo de eventos diagnosticados en la cohorte 2L

El 37,2% (n=77) de los pacientes presentaban alteraciones hidroelectrolíticas en el momento de presentar el evento, y 57,5% (n=119) recibían tratamiento concomitante con azol al desarrollar el evento. En un 44,9% (n=93) de los eventos se atribuyó como una de sus causas alguna medicación, ya fuera la quimioterapia u otra medicación concomitante; en el 38,2% (n=79) de los eventos se consideraron otras causas alternativas, generalmente relacionadas con la actividad de la LMA o una infección concomitante. El 68,1% (n=141) de los eventos cardíacos ocurrió durante la hospitalización en planta de hematología (o fue su causante). Se consideró que el 15% (n=31) de los eventos no se resolvió debido a muerte por el evento o muerte por otra causa con el evento activo (Tabla 33).

**Tabla 33.** Descripción de todos los tipos de eventos cardíacos (grado, causalidad, resultado, nivel de atención) durante la segunda línea

Tipo de evento cardíaco (CTCAE)	Total eventos	Grado			Alteración hidroelectrolítica		Uso azoles		Causalidad atribuida			Hospitalización			Resolución	
		1-2	3-4	5	No	Sí	No	Sí	Medicación	Otra	Desconocida	No	Sala	UCI	Sí	No
<b>Total de eventos</b>	207	99	103	5	127	77	86	119	93	79	38	41	141	25	176	31
Enfermedad válvula aórtica	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Asistolia	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
Fibrilación auricular	9	1	8	0	5	3	7	2	2	9	0	0	6	3	7	2
Flutter auricular	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bloqueo completo AV	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bloqueo AV de primer grado	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Parada cardíaca	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Incremento de troponina	3	3	0	0	3	0	2	1	1	2	0	0	0	0	2	1
Parada cardiorrespiratoria	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0
Dolor torácico (cardíaco)	4	3	1	0	3	1	1	3	0	3	1	1	3	0	4	0
Trastorno conducción	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
Cianosis	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disminución FE	3	2	1	0	1	1	2	0	3	0	0	1	2	0	2	1
Intervalo QTc prolongado	35	31	4	0	18	17	15	20	22	7	6	17	15	3	33	2

Onda T anormal	2	2	0	0	0	2	1	1	0	2	0	0	1	1	2	0
Insuficiencia cardíaca	4	0	3	1	1	3	0	4	1	3	0	0	0	4	0	4
Hipertensión	45	0	45	0	32	13	19	26	16	17	12	8	35	2	37	8
Hipotensión	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0
Disfunción sistólica del VI	7	0	6	1	6	1	3	3	1	6	0	0	2	5	2	5
Enfermedad válvula mitral	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bloqueo AV Mobitz tipo II	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bloqueo AV Mobitz tipo I	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infarto miocárdico	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0
Miocarditis	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpitaciones	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Taquicardia auricular paroxística	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Derrame pericárdico/ taponamiento	4	3	1	0	2	1	3	1	0	3	1	1	3	0	2	2
Pericarditis	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Presíncope	12	12	0	0	5	7	0	12	4	4	4	1	11	0	12	0
Edema pulmonar	19	1	17	1	8	11	8	11	6	13	0	0	16	3	17	2
Enfermedad válvula pulmonar	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cardiomiopatía	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

restrictiva																
Disfunción sistólica de VD	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enfermedad del seno	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bradicardia sinusal	39	39	0	0	31	8	13	26	31	2	6	6	33	0	39	0
Taquicardia sinusal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Muerte súbita	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Taquicardia supraventricular	2	0	2	0	2	0	0	2	0	0	2	0	2	0	2	0
Síncope	10	0	10	0	6	4	8	2	2	2	6	5	5	0	9	1
Enfermedad válvula Tricúspide	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Torsade de pointes</i>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Arritmia ventricular	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fibrilación ventricular	2	0	1	1	0	2	0	2	2	0	0	0	0	2	1	1
Taquicardia ventricular	2	0	2	0	0	2	1	1	0	2	0	0	1	1	1	1
Otros trastornos cardíacos	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AV: auriculoventricular; Intervalo QTc: intervalo QT corregido; FE: fracción de eyección; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho

#### 5.4.5 Impacto de los eventos cardíacos en los principales resultados de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva en segunda línea

La mediana de SG de los pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea en HULaFe fue de 7,3 meses (IC95% 5,8-8,8) desde el momento de la primera R/R: 9,4 meses (IC95% 7,8-12,9) en los pacientes tratados intensivamente frente a 5 meses (IC95% 4,3-6,2) en los pacientes tratados con esquemas atenuados ( $p<0,001$ ).

Entre los 189 pacientes tratados con quimioterapia intensiva, la SG fue significativamente distinta en función del desarrollo de eventos cardíacos: 9 meses en pacientes sin eventos cardíacos ( $n=100$ ), 21 meses con grado 1-2 ( $n=38$ ), 8 meses con grado 3-4 ( $n=46$ ), y 2 meses con grado 5 ( $n=4$ ) ( $p=0,004$ ) (Tabla 34, Figura 32).

La mediana de SLE fue de 1,9 meses, sin diferencias significativas entre los grupos de pacientes (Figura 33).

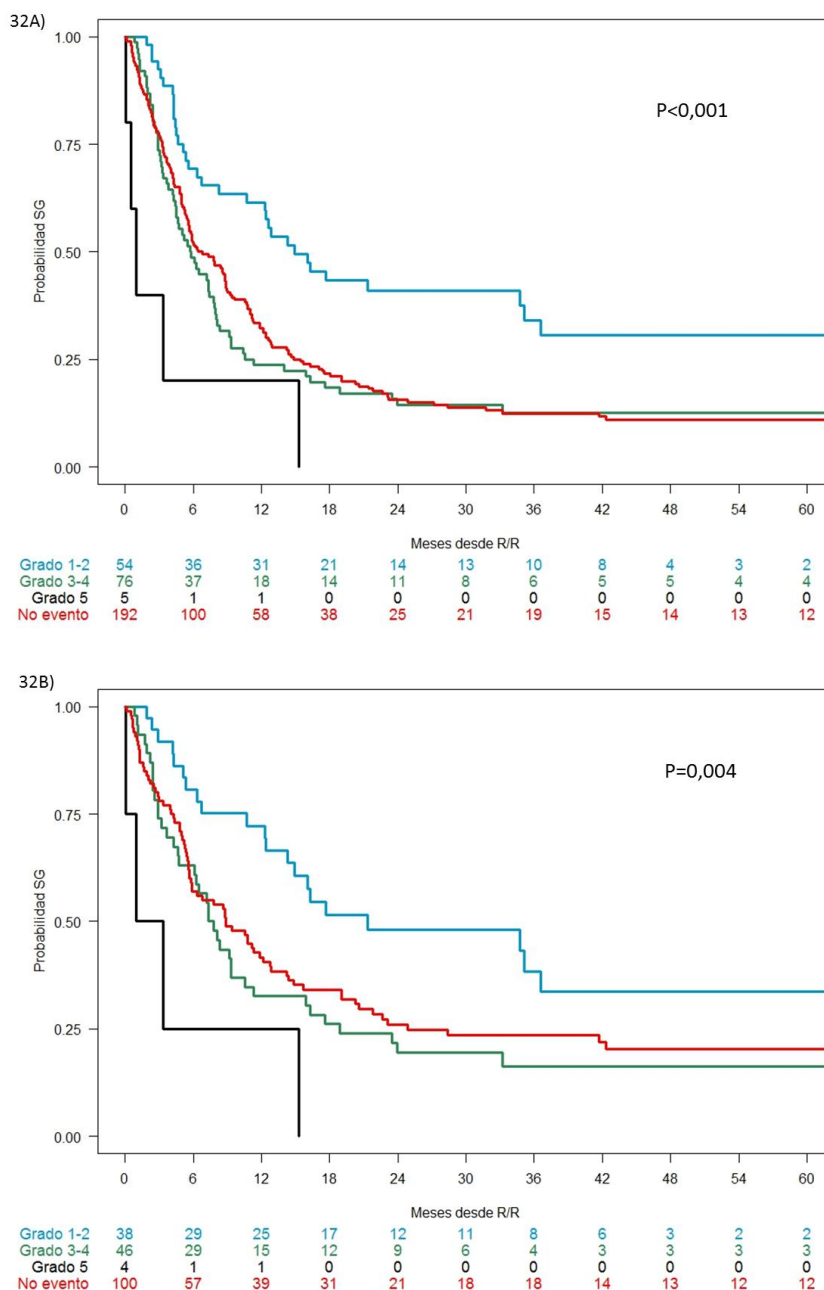
**Tabla 34.** Resultados clínicos de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva en segunda línea en función del grado de evento cardíaco

	Total	Evento cardíaco			No evento cardíaco	P
		Grado 1-2	Grado 3-4	Grado 5		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Respuesta, n (%)</b>	187 (100)	38 (100)	45 (100)	4 (100)	100 (100)	
<b>ORR (RC+RCi)</b>	86 (45,9)	22 (57,9)	24 (53,3)	1 (25)	39 (39)	0,021
<b>RP</b>	8 (4,3)	2 (5,3)	1 (2,2)	0 (0)	5 (5)	
<b>Resistencia</b>	73 (39)	14 (36,8)	15 (33,3)	1 (25)	43 (43)	
<b>Muerte en inducción</b>	20 (10,7)	0 (0)	5 (11,1)	2 (50)	13 (13)	
<b>SG, n (%)</b>	189	38	46	5	100	
<b>Mediana (IC95), meses</b>	9,4 (7,8-12,9)	21,4 (14,3-NA)	7,6 (6,1-11,3)	2,1 (0,1-NA)	8,8 (5,9-12,8)	0,004
<b>1 año (IC95), %</b>	44 (38-52)	72 (59-89)	33 (22-49)	25 (5-NA)	42 (33-53)	
<b>2 años (IC95), %</b>	27 (21-35)	48 (34-68)	20 (11-35)	NA	26 (18-37)	
<b>3 años (IC95), %</b>	23 (18-31)	38 (24-61)	16 (8-32)	NA	23 (16-34)	
<b>5 años (IC95), %</b>	20 (14-29)	34 (20-58)	16 (8-32)	NA	20 (13-31)	
<b>SLE, n (%)</b>	112	23 (20,5)	23 (20,5)	NA	66 (58,9)	
<b>Mediana (IC95), meses</b>	1,9 (1,7-2,7)	1,8 (1,7-6,6)	2,4 (1,5-5,2)	NA	1,9 (1,4-2,7)	0,97
<b>1 año (IC95), %</b>	9 (5-16)	13 (4,5-37,5)	8,7 (2,3-32,7)	NA	9 (4-20)	
<b>2 años (IC95), %</b>	2 (0,4-7)	NA	NA	NA	4,6 (1,5-13,7)	
<b>3 años (IC95), %</b>	1 (0,1-6)	NA	NA	NA	2,1 (0,8-11,9)	

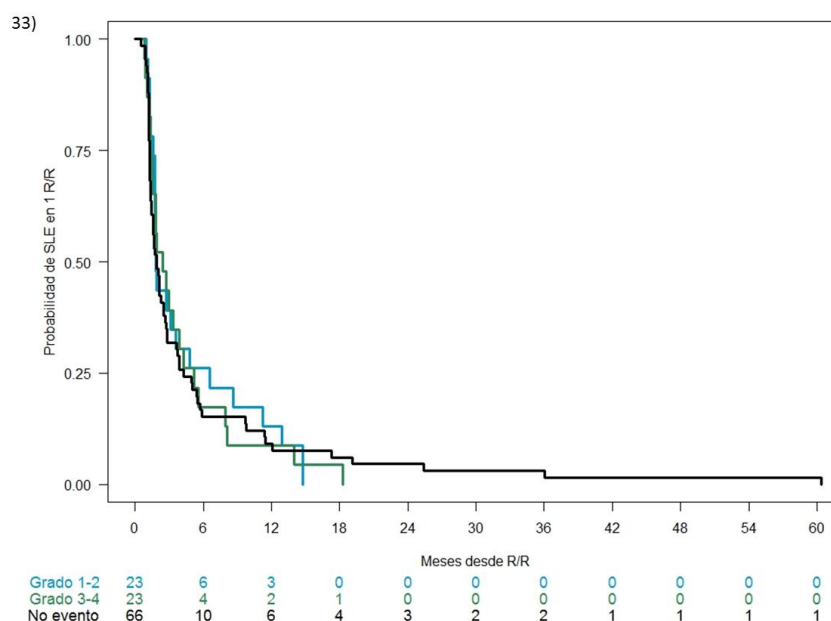


5 años (IC95), %	0 (NA)	NA	NA	NA	1,5 (0,2-10,6)	
------------------	--------	----	----	----	----------------	--

ORR: tasa de respuestas totales; RC: remisión completa; RCi: RC con recuperación incompleta; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de evento; IC95: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 32.** 32A) Supervivencia global en la cohorte 2L en función del grado de evento cardíacos (todos los pacientes); 32B) Supervivencia global en la cohorte 2L en función del grado de evento cardíaco en los pacientes tratados con quimioterapia intensiva



**Figura 33.** SLE en la cohorte 2L en función del grado de evento cardíaco en los pacientes tratados con quimioterapia intensiva.

#### 5.4.6 Factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos en la cohorte 2L

El análisis multivariable mostró que la presencia de cualquier antecedente cardíaco (HR 1,6,  $p=0,013$ ), el tratamiento de rescate con quimioterapia intensiva (HR 1,9,  $p=0,01$ ) y la inclusión en ensayo clínico (HR 2,2,  $p<0,001$ ) se asociaron con mayor incidencia acumulada de evento cardíaco no mortal (Tabla 35). Los antecedentes cardíacos relevantes no se asociaron a mayor incidencia de evento cardíaco no mortal.

**Tabla 35.** Análisis multivariable de factores pronóstico para el desarrollo de evento cardíaco no mortal en la cohorte 2L

Variable	Categoría desfavorable	Análisis univariable	Análisis multivariable	
		P	HR (IC95%)	P
Edad	$\geq 65$	0,36	1 (0,6-1,7)	0,88
ECOG	$< 2$	0,036	1,4 (0,4-1,4)	0,35
Antecedente cardíaco (todos)	Sí	0,036	1,6 (1,1-2,4)	0,013
Tratamiento de 2L	Intensivo	0,02	1,9 (1,2-3)	0,01
EC en 2L	Sí	$< 0,001$	2,2 (1,4-3,3)	$< 0,001$
Uso de ITK en 2L	Sí	0,26	1,8 (0,3-1,1)	0,08

EC: ensayo clínico; 2L: segunda línea; ITK: inhibidor de FLT3; HR: *Hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%

## 5.5 Resultados de la Cohorte 3L

### 5.5.1 *Incidencia de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte 3L*

En total, se observó un fallecimiento (0,5%) debido a evento cardíaco (edema pulmonar) durante el período de observación en la cohorte 3L (IA del 0% a los 6 meses y IA del 1,4% a los 8 años) (Figura 33).

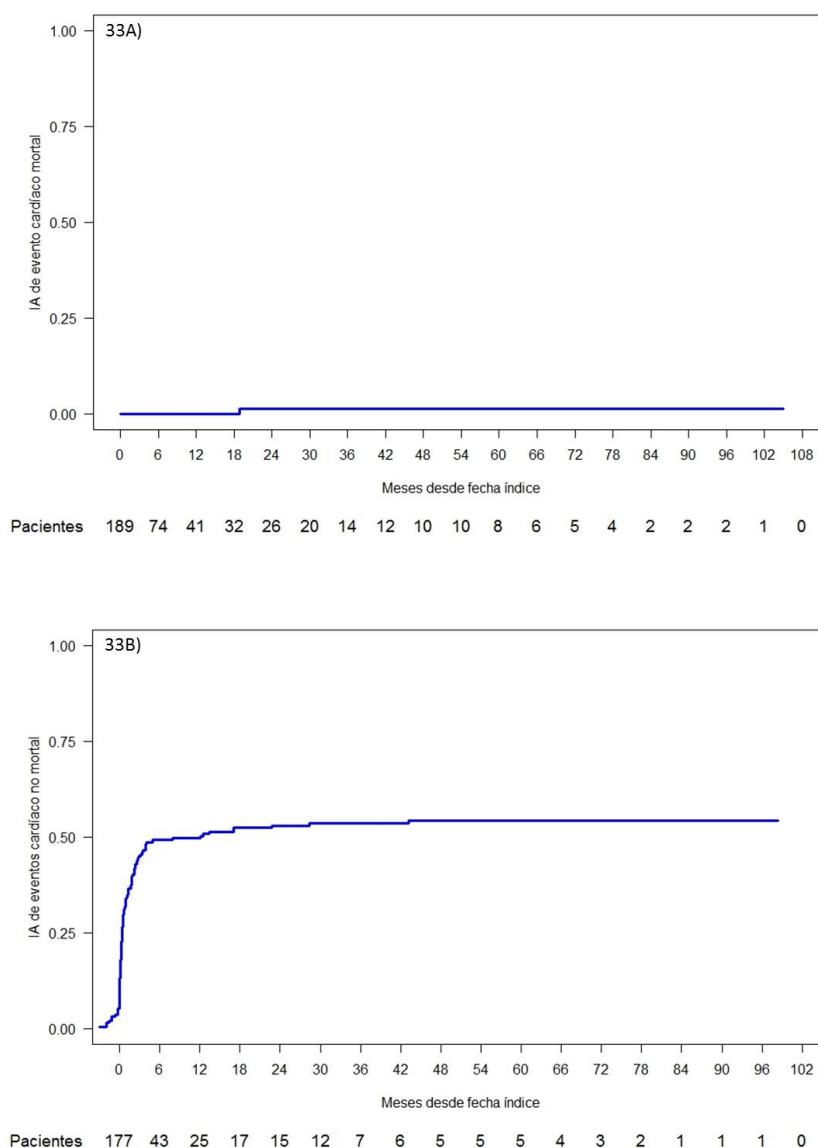
En cuanto a los eventos no mortales, la incidencia fue de 54%. Los pacientes con cualquier tipo de antecedente cardíaco previo (IA a los 8 años 66,7% vs 47,2%,  $p=0,004$ ) presentaron un IA aumentada de eventos cardíacos no mortales (Tabla 36).

**Tabla 36.** Incidencia acumulada de eventos cardíacos mortales y no mortales en la cohorte 3L

	No evento cardíaco	P*	Evento cardíaco no mortal				Evento cardíaco mortal			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	86 (45,5)		102 (54)	49,2	54,2		1 (0,5)	0	1,4	
<b>Edad,</b>	86		102				1			
<65 años	62 (49,6)	0,12	63 (50,4)	46,4	50,7	0,15	0			
≥65 años	24 (37,5)		39 (60,9)	54,7	60,2		1 (1,6)			
<b>Antecedentes cardiológicos relevantes</b>	86		102				1			
No	81 (45,3)	0,94	97 (54,2)	49,2	54,5	0,77	1 (0,6)			
Sí	5 (50)		5 (50)	50	50		0			
<b>Cualquier antecedente cardiológico</b>	86		102				1			
No	64 (52)	0,032	58 (47,2)	43,1	47,2	0,004	1 (0,8)			
Sí	22 (33,3)		44 (66,7)	60,6	66,7		0			
<b>Antraciclina previa</b>	86		102				1			
No	12 (38,7)	0,06	18 (58,1)	54,8	58,1	0,38	1 (3,2)			
Sí	74 (46,8)		84 (53,2)	48,1	53,4		0			
<b>ECOG en 2 R/R</b>	79		100				1			
<2	66 (41,8)	0,006	92 (58,2)	53,8	58,4	0,068	0			
≥2	13 (59,1)		8 (36,4)	31,8	36,4		1 (4,6)			
<b>FLT3-ITD en 2 R/R</b>	32		43				1			

Negativo	23 (41,1)	0,81	32 (57,1)	51,8	57,4	0,64	1 (1,8)			
Positivo	9 (45)		11 (55)	55	55		0			
<b>Tratamiento</b>	86		102				1			
Intensivo	51 (50)	0,25	51 (50)	45,1	50,3	0,17	0			
No intensivo	35 (40,2)		51 (58,6)	54	57,9		1 (1,2)			
<b>EC en 3L</b>	86		102				1			
No	39 (47,6)	0,44	42 (51,2)	42,7	51,9	0,25	1 (1,2)			
Sí	47 (43,9)		60 (56,1)	54,2	56,1		0			
<b>ITK en 3L</b>	86		102				1			
No	81 (45,5)	0,97	96 (53,9)	48,9	54,2	0,64	1 (0,6)			
Sí	5 (45,5)		6 (54,6)	54,6	54,6		0			

\* Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; EC: ensayo clínico; 2 R/R: segunda recaída/resistencia; 3L: tercera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento



**Figura 33.** Incidencia acumulada de eventos cardíacos en la cohorte 3L: 33A) Mortales; 33B) No mortales

### 5.5.2 Incidencia de eventos cardíacos según el grado en la cohorte 3L

La incidencia de eventos grado 1-2 fue de 19,6%, grado 3-4 de 34,4% y de grado 5 de 0,5%. Las curvas de IA se muestran en la Figura 34.

Los pacientes no expuestos previamente a antraciclinas (IA a los 8 años 38,3% vs 20,4%,  $p=0,019$ ), y los incluidos en ensayos clínicos en tercera línea o ulterior (IA a los 8 años 27,8% vs 17,3%,  $p=0,047$ ) presentaron un IA aumentada de eventos cardíacos grado 1-2 (Tabla 37). Los pacientes con cualquier tipo de antecedente cardíaco previo (IA a los 8 años 48,4% vs 33%,  $p=0,04$ ) presentaron un IA aumentada de eventos cardíacos grado 3-4 (Tabla 37).

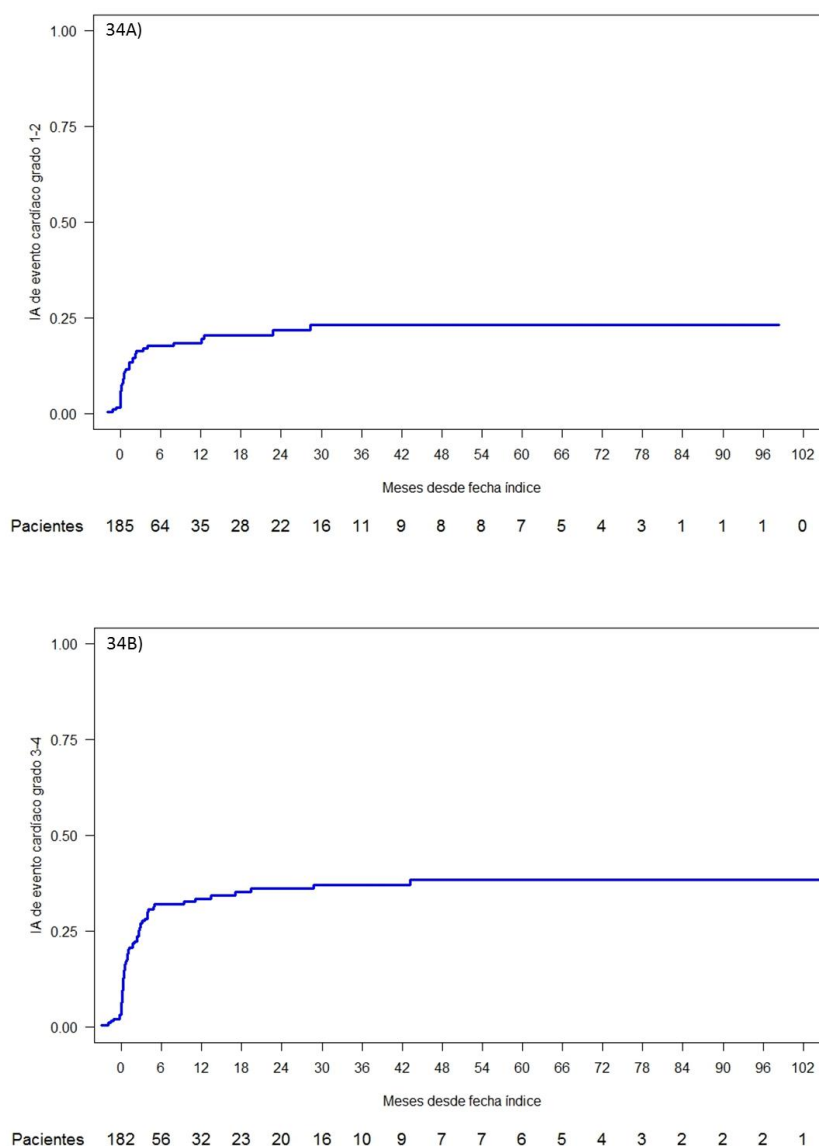
**Tabla 37.** Incidencia acumulada de eventos cardíacos grado 1-2, grado 3-4 y grado 5 en la cohorte 3L

	No evento	P*	Evento cardíaco grado 1-2				Evento cardíaco grado 3-4				Evento cardíaco grado 5			
Característica	n (%)		Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada			Incidencia n (%)	Incidencia acumulada		
				6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P		6 m, %	Fin, %	P
<b>Total</b>	86 (45,5)		37 (19,6)	17,6	23,1		65 (34,4)	32	38,3		1 (0,5)	0	1,4	
<b>Edad,</b>	86		37				65				1	-	-	
<65 años	62 (49,6)	0,13	20 (16)	15	17,7	0,055	43 (34,4)	32	37	0,7	0			
≥65 años	24 (37,5)		17 (26,6)	22,6	38,8		22 (34,4)	32,1	42,9		1 (1,6)			
<b>Antecedentes cardiológicos relevantes</b>	86		37				65				1	-	-	
No	81 (45,3)	0,72	34 (19)	16,9	22,7	0,24	63 (35,2)	32,5	39,1	0,5	1 (0,6)			
Sí	5 (50)		3 (30)	30	30		2 (20)	20	20		0			
<b>Cualquier antecedente cardiológico</b>	86		37				65				1	-	-	
No	64 (52)	0,076	21 (17,1)	15,5	19,5	0,13	37 (30,1)	26,9	33	0,04	1 (0,8)			
Sí	22 (33,3)		16 (24,2)	21,4	32,1		28 (42,4)	42	48,4		0			
<b>Antraciclina previa</b>	86		37				65				1	-	-	
No	12 (38,7)	0,025	10 (32,3)	29,4	38,3	0,019	8 (25,8)	28,8	28,8	0,55	1 (3,2)			
Sí	74 (46,8)		27 (17,1)	15,3	20,4		57 (36,1)	32,6	39,3		0			
<b>ECOG en 2 R/R</b>	79		36				64				1	-	-	
<2	66 (41,8)	0,017	33 (20,9)	19,7	23,7	0,49	59 (37,3)	34,4	42	0,19	0			

≥2	13 (59,1)		3 (13,6)	9,1	17,4		5 (22,7)	23,1	23,1		1 (4,6)			
<b>FLT3-ITD en 2 R/R</b>	32		16				27				1	-	-	
Negativo	23 (41,1)	0,15	15 (26,8)	23,7	31,4	0,086	17 (30,4)	26,7	35,8	0,089	1 (1,8)			
Positivo	9 (45)		1 (5)	5	5		10 (50)	50	50		0			
<b>Tratamiento</b>	86		37				65				1	-	-	
Intensivo	51 (50)	0,42	18 (17,7)	17,5	19	0,3	33 (32,4)	28,4	35,7	0,3	0			
No intensivo	35 (40,2)		19 (21,8)	17,8	34,5		32 (36,8)	36,3	40		1 (1,2)			
<b>EC en 3L</b>	86		37				65				1	-	-	
No	39 (47,6)	0,19	11 (13,4)	10,2	17,3	0,047	31 (37,8)	32,8	42	0,65	1 (1,2)			
Sí	47 (43,9)		26 (24,3)	23,3	27,8		34 (31,8)	31,3	34,3		0			
<b>ITK en 3L</b>	86		37				65				1	-	-	
No	81 (45,5)	0,77	36 (20,2)	18,1	23,9	0,45	60 (33,7)	31,2	38	0,39	1 (0,6)			
Sí	5 (45,5)		1 (9,1)	9,1	9,1		5 (45,5)	45,5	45,5		0			

\* Compara las incidencias brutas de los distintos subgrupos, definidos en función de cada característica; EC: ensayo clínico; 2 R/R: segunda recaída/resistencia; 3L: tercera línea; ITK: inhibidor de FLT3; 6 m: 6 meses; Fin: fin del seguimiento





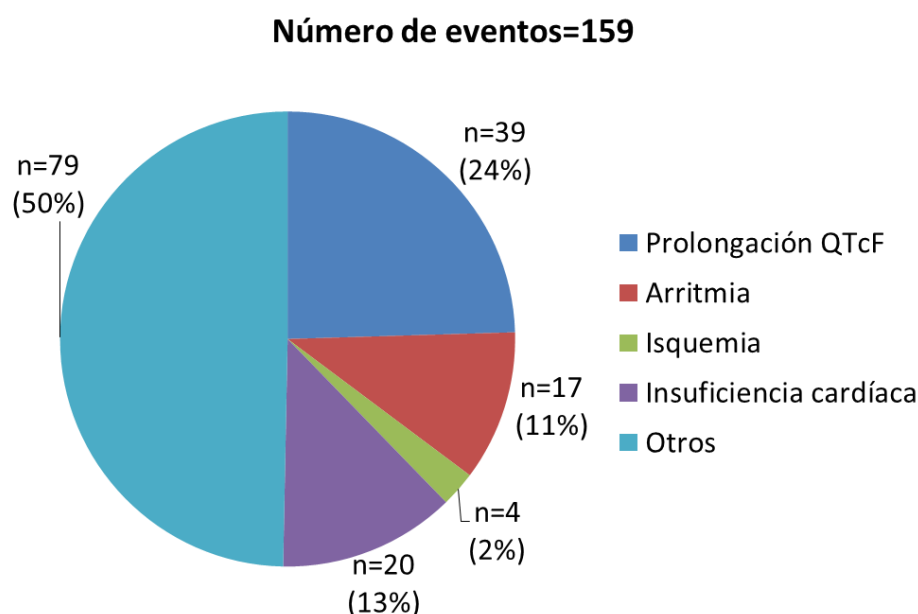
**Figura 34.** Incidencia acumulada de eventos cardíacos en la cohorte 3L según el grado: 34A) Grado 1-2; 34B) Grado 3-4

### 5.5.3 Descripción de todos los eventos cardíacos, causalidad y resultados en la cohorte 3L

Entre los 102 pacientes que desarrollaron evento cardíaco durante el periodo de observación correspondiente a la cohorte 3L (desde la fecha de segunda R/R e inicio de seguimiento en HULaFe hasta fecha de último seguimiento), se registró un total de 159 eventos (media de 1,6 eventos/paciente).

De esos 159 eventos, 39 (24,5%) fueron prolongaciones del intervalo QTcF, 17 (10,7%) corresponden a la definición de arritmia aplicada en el presente estudio, 4

(2,5%) a eventos de isquemia cardíaca, y 20 (12,6%) a eventos de insuficiencia cardíaca (Figura 35).



**Figura 35.** Distribución del tipo de eventos diagnosticados en la cohorte 3L

El 45,9% (n=73) de los pacientes presentaban alteraciones hidroelectrolíticas en el momento de presentar el evento, y 52,2% (n=83) recibían tratamiento concomitante con azol al desarrollar el evento. En un 45,9% (n=73) de los eventos se atribuyó como una de sus causas alguna medicación, ya fuera la quimioterapia o cualquier otra medicación concomitante; en otro 45,9% (n=73) de los eventos se consideraron otras causas alternativas. El 74,2% (n=118) de los eventos cardíacos ocurrió durante la hospitalización (o fue su causante). Se consideró que el 20,1% (n=32) de los eventos no se resolvió debido a muerte por el evento o bien muerte por otra causa con el evento activo (Tabla 38).

**Tabla 38.** Descripción de todos los tipos de eventos cardíacos (grado, causalidad, resultado, nivel de atención) durante la tercera línea

Tipo de evento cardíaco (CTCAE)	Total eventos	Grado			Alteración hidroelectrolítica		Uso azoles		Causalidad atribuida			Hospitalización			Resolución	
		1-2	3-4	5	No	Sí	No	Sí	Medicación	Otra	Desconocida	No	Sala	UCI	Sí	No
Total de eventos	159	85	73	1	81	73	76	83	73	73	13	29	118	12	127	32
Enfermedad válvula aórtica	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Asistolia	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fibrilación auricular	14	1	13	0	8	6	7	7	2	11	1	1	11	2	5	9
Flutter auricular	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Bloqueo completo AV	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bloqueo AV de primer grado	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0
Parada cardíaca	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Incremento de troponina	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
Parada cardiorrespiratoria	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dolor torácico (cardíaco)	3	3	0	0	2	1	1	2	0	2	1	0	3	0	3	0
Trastorno conducción	2	2	0	0	1	1	2	0	0	1	1	1	1	0	1	1
Cianosis	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disminución FE	9	7	2	0	4	5	5	4	6	3	0	2	3	4	3	6
Intervalo QTc prolongado	39	30	9	0	14	23	16	23	23	15	1	9	28	2	34	5

<b>Onda T anormal</b>	3	3	0	0	0	3	1	2	0	3	0	0	3	0	3	0
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Hipertensión</b>	30	0	30	0	21	8	15	15	16	11	3	9	21	0	28	2
<b>Hipotensión</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Disfunción sistólica del VI</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Enfermedad válvula mitral</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Bloqueo AV Mobitz tipo II</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Bloqueo AV Mobitz tipo I</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Infarto miocárdico</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Miocarditis</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Palpitaciones</b>	2	2	0	0	2	0	1	1	1	0	1	0	2	0	2	0
<b>Taquicardia auricular paroxística</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Derrame pericárdico/ taponamiento</b>	6	5	1	0	4	2	5	1	1	4	1	0	5	1	3	3
<b>Pericarditis</b>	2	2	0	0	2	0	0	2	0	2	0	0	2	0	1	1
<b>Presíncope</b>	8	8	0	0	4	4	5	3	2	6	0	2	6	0	8	0
<b>Edema pulmonar</b>	10	0	9	1	4	5	6	4	4	6	0	0	10	0	8	2
<b>Enfermedad válvula pulmonar</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Cardiomiopatía</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<b>restrictiva</b>																
<b>Disfunción sistólica del VD</b>	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
<b>Enfermedad del seno</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Bradicardia sinusal</b>	20	20	0	0	11	9	7	13	16	1	3	5	14	1	20	0
<b>Taquicardia sinusal</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Muerte súbita</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Taquicardia supraventricular</b>	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0
<b>Síncope</b>	6	0	6	0	3	2	2	4	0	6	0	0	6	0	5	1
<b>Enfermedad válvula Tricúspide</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Torsade de pointes</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Arritmia ventricular</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Fibrilación ventricular</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Taquicardia ventricular</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Otros trastornos cardíacos</b>	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AV: auriculoventricular; Intervalo QTc: intervalo QT corregido; FE: fracción de eyección; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho

#### 5.5.4 Impacto de los eventos cardíacos en los principales resultados de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva en tercera línea

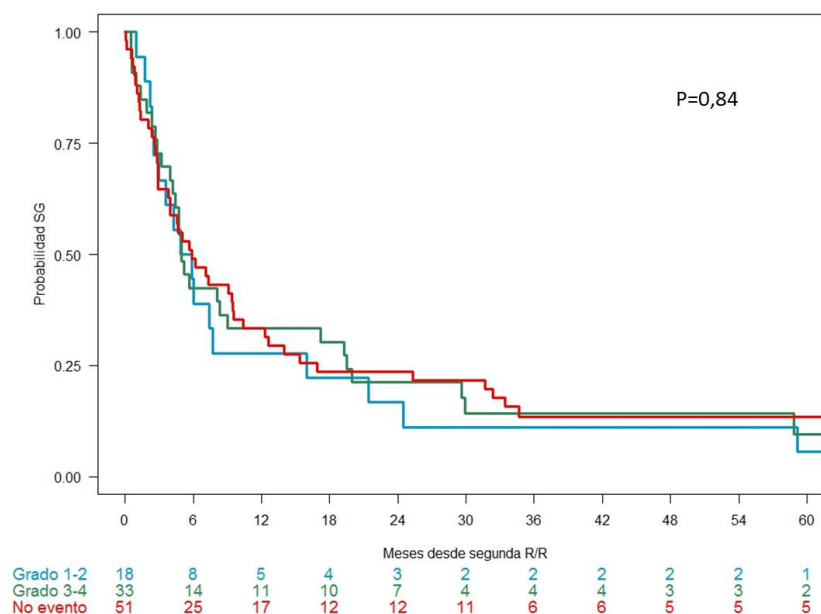
La mediana de supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento de tercera línea o ulterior en el HULaFe fue de 5 meses (IC95% 4,3-6,2) desde la fecha de segunda R/R, 5,4 meses (IC95% 4,6-8,1) entre los pacientes tratados de forma intensiva frente a 4,7 meses (IC95% 3,7-6,2) en los pacientes tratados con esquemas de baja intensidad ( $p=0,005$ ).

Entre los 102 pacientes tratados con quimioterapia intensiva, no se encontraron diferencias significativas en supervivencia global entre los distintos grupos de pacientes según el desarrollo o no de eventos cardíacos (Tabla 39, Figura 36).

**Tabla 39.** Resultados clínicos de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva en segunda línea en función del grado de evento cardíaco

	Total pacientes  n (%)	Evento cardíaco			No evento cardíaco  n (%)	P
		Grado 1-2  n (%)	Grado 3-4  n (%)	Grado 5  n (%)		
<b>Respuesta, n (%)</b>	102 (100)	18 (100)	33 (100)	NA	51 (100)	
<b>ORR (RC+RCi)</b>	33 (32,6)	6 (33,3)	12 (36,4)	NA	15 (29,4)	NA
<b>RP</b>	4 (3,9)	1 (5,6)	1 (3)	NA	2 (3,9)	
<b>Resistencia</b>	51 (50,5)	11 (61,1)	15 (45,5)	NA	25 (49)	
<b>Muerte en inducción</b>	14 (13,7)	0 (0)	5 (15,2)	NA	9 (17,6)	
<b>SG, n (%)</b>	102	18	33	NA	51	
<b>Mediana (IC95), meses</b>	5,4 (4,6-8,1)	5,4 (3-21,5)	5 (4,2-19,3)	NA	5,9 (3,9-10,4)	0,84
<b>1 año (IC95), %</b>	31,4 (23,5-41,8)	27,8 (13,2-58,5)	33,3 (20,6-54)	NA	33,3 (22,6-49,1)	
<b>2 años (IC95), %</b>	20,6 (14,1-30,1)	16,7 (5,9-46,8)	21,2 (11-40,9)	NA	23,5 (14,4-38,6)	
<b>3 años (IC95), %</b>	12 (7-20,6)	11,1 (3-41)	14,1 (5,9-33,7)	NA	13,4 (6,7-27,2)	
<b>5 años (IC95), %</b>	10,7 (5,9-19,2)	5,6 (8,3-37,3)	9,4 (2,9-30,7)	NA	13,4 (6,7-27,2)	

ORR: tasa de respuestas totales; RC: remisión completa; RCi: RC con recuperación incompleta; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLE; supervivencia libre de evento; IC95: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 36.** Supervivencia global en la cohorte 2L en función del grado de evento cardíaco en los pacientes tratados con quimioterapia intensiva

#### 5.5.5 Factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos en la cohorte 3L

El análisis multivariable mostró que la presencia de cualquier antecedente cardíaco (HR 1,7,  $p=0,017$ ) se asoció con mayor incidencia acumulada de evento cardíaco no mortal (Tabla 40). La presencia de antecedente cardíaco relevante no se asoció a mayor incidencia de evento cardíaco no mortal.

**Tabla 40.** Análisis multivariable de factores pronóstico para el desarrollo de evento cardíaco no mortal en la cohorte 3L

Variable	Categoría desfavorable	Análisis univariable	Análisis multivariable	
		P	HR (IC95%)	P
Edad	$\geq 65$	0,15	1,2 (0,8-1,9)	0,38
ECOG	$< 2$	0,068	0,5 (0,3-1,1)	0,098
Antecedente cardíaco (todos)	Sí	0,004	1,7 (1,1-2,6)	0,017
Tratamiento de 3L	No intensivo	0,17	1 (0,6-1,6)	0,94
EC en 3L	Sí	0,25	1,1 (0,7-1,6)	0,79
Uso de ITK en 3L	No	0,64	1,2 (0,5-3)	0,73

EC: ensayo clínico; 2L: segunda línea; ITK: inhibidor de FLT3; HR: *Hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%





## **6 DISCUSIÓN**



Esta Tesis doctoral muestra una alta incidencia de eventos cardíacos (58,5%) en una serie de vida real de pacientes sometidos a terapia de LMA, junto con una mortalidad significativa debido a la cardiotoxicidad (3,6%). También se muestra una disminución de la SG y la SLE en los pacientes tratados intensivamente que desarrollaron eventos cardiotóxicos de grado 3-4, mientras que los eventos cardíacos de grado 1-2 de forma aislada aparentemente no tuvieron impacto en la supervivencia. La presencia de antecedentes cardíacos graves o relevantes fue el principal factor de riesgo para desarrollar eventos cardíacos mortales.

Ningún estudio anterior ha proporcionado una visión global de los problemas cardíacos en una serie de pacientes de LMA del mundo real. De hecho, los estudios anteriores que analizaban la toxicidad cardíaca en pacientes con LMA se centraban principalmente en la disminución de la FEVI derivada de las antraciclinas, en pacientes adultos (Anderlini *et al*, 1995; Mort *et al*, 2020) o pediátricos (Getz *et al*, 2019). Debido a las mayores tasas de curación y supervivencia prolongada, con mayor riesgo de eventos cardíacos tardíos tras la quimioterapia con antraciclinas, el principal interés en este campo se ha centrado en los pacientes pediátricos (especialmente en la leucemia linfoblástica aguda) y/o en los pacientes con leucemia aguda promielocítica (Rodríguez-Veiga *et al*, 2017). En la presente Tesis, se ha analizado todo tipo de toxicidades cardíacas en una serie amplia de pacientes adultos con LMA, no solo restringidas a la potencial disminución de la FEVI relacionada con las antraciclinas. Otra característica del estudio es que se han incluido todos los pacientes adultos con LMA diagnosticados y/o tratados de forma consecutiva en una única institución en un amplio periodo de tiempo, con un seguimiento notable, y sin restricción según el tipo de terapia antileucémica o cualquier otro criterio de selección específico (al contrario que los ensayos clínicos).

Se debe destacar que, aunque se trata de un estudio de la vida real, todos los pacientes fueron tratados en una institución de referencia en la que una proporción considerable de pacientes fueron incluidos en ensayos clínicos en primera línea (44%) y/o en 2L (64%) y 3L (57%). En consecuencia, ha sido factible analizar el posible impacto de los ensayos clínicos en los eventos cardiotóxicos, debido a la utilización de nuevas moléculas o, más probablemente, a una estricta monitorización (toma de constantes, realización de ECG seriados, etc.) y notificación de eventos adversos en ese contexto. La revisión de las historias clínicas y la elaboración de la base de datos fue exhaustiva, con la colaboración de cardiólogos especializados en caso de duda o necesidad, pero se debe tener en cuenta que todos los datos recogidos se basaron en

la práctica clínica habitual, excepto en el caso de los pacientes de los ensayos clínicos, en los que los procedimientos eran obligatorios por protocolo. Se han podido recoger: 1) todos los antecedentes cardíacos de los pacientes, tal y como constaban en las historias clínicas (mostrando hasta un 14% de pacientes con comorbilidades cardíacas previas o concomitantes clínicamente relevantes [es decir, insuficiencia cardíaca, arritmia, infarto de miocardio] al diagnóstico de LMA, y un 38% con cualquier tipo de antecedente cardíaco). La frecuencia de antecedentes cardíacos relevantes disminuyó en las cohortes 2L y 3L, lo que refleja una selección de pacientes candidatos a recibir tratamiento en fases más avanzadas de la enfermedad; 2) medicación cardíaca pautada a los pacientes, utilizada hasta en el 46% de los pacientes de la cohorte global (el 13% utilizaba >2 medicamentos), el 34% en la población 2L y el 30% en la 3L; 3) ECG basal, que no estaba disponible en aproximadamente el 25%, era anormal en el 25% (sólo en el 2% era clínicamente significativo) y era normal en el 50%; 4) QTcF basal, que era <450 ms en aproximadamente el 90% de los pacientes y >480 ms en menos del 3%; 5) ecocardiografía basal, que se realizó en el 55% al diagnóstico de LMA (el 3% mostró una FEVI <50%). Por el contrario, un mayor número de pacientes tenía una evaluación ecocardiográfica previa al tratamiento en 2L o 3L (70% y 65%, respectivamente, con menos del 2% con una FEVI <50%), lo que refleja la selección de pacientes y la mayor inclusión en ensayos clínicos (procedimiento habitual en la fase de selección); y 6) los síntomas de insuficiencia cardíaca de base, que estaban presentes en el 7% de los pacientes recién diagnosticados (el 3% eran de grado 3-4 de la NYHA), mientras que menos del 2% tenían algún grado en 2L o 3L.

Los pacientes con comorbilidades cardíacas relevantes eran con mayor frecuencia mayores de 65 años, varones, tenían peor ECOG, comorbilidades de otros órganos, Hb inferior a 10 gr/dL, niveles séricos anormales de creatinina, ácido úrico y urea, y TP prolongado (probablemente debido al uso concomitante de anticoagulantes orales). La quimioterapia intensiva se administró con menor frecuencia entre los pacientes con comorbilidades cardíacas relevantes (23%) en comparación con los que no tenían comorbilidades cardíacas (38%). Por otro lado, las comorbilidades cardíacas relevantes fueron más frecuentes entre los pacientes tratados de entrada con hipometilantes (29%), basados en dosis bajas de citarabina (16%), ensayos no intensivos (19%) o que recibieron soporte solo (20%).

Otra característica relevante de esta Tesis es que se ha analizado la ocurrencia de eventos cardíacos para los pacientes desde el diagnóstico hasta la muerte o la última visita del paciente, por lo que se ha recogido la cardiotoxicidad temprana/aguda

y tardía en la LMA en adultos. Además, se han analizado los eventos cardíacos restringidos a 1L, 2L y 3L (censurando la observación cuando se inician las líneas de tratamiento posteriores). Hasta la fecha, este es el primer estudio que evalúa la cardiotoxicidad en una serie amplia de pacientes con LMA en R/R fuera del contexto de ensayos clínico. Además, se ha analizado la tasa global de eventos cardíacos y en la serie global la incidencia según el tipo de cardiotoxicidad, prestando atención a 4 categorías de eventos: arritmia, prolongación del QT (basada puramente en parámetros documentados del ECG), insuficiencia cardíaca y eventos de isquemia miocárdica.

El objetivo principal era establecer la incidencia de eventos cardíacos mortales en la cohorte global, y se halló un 4,6% de muertes de origen cardíaco, que se elevó al 15% entre la escasa proporción de pacientes que sólo recibieron tratamiento de soporte (8%). Esto probablemente significa que algunos pacientes no pueden iniciar el tratamiento antileucémico debido a la muerte temprana, incluido de origen cardíaco, pero también debido a comorbilidades (como la cardíaca). Teniendo en cuenta los 525 (92%) pacientes que recibieron tratamiento de primera línea, se ha observado una incidencia del 3,6% de acontecimientos cardíacos mortales, con una incidencia acumulada estimada del 2% a los 6 meses y del 6,7% a los 9 años, lo que refleja que los acontecimientos cardíacos mortales tardíos son frecuentes entre los pacientes con LMA (debido a toxicidades tardías o a líneas de tratamiento posteriores para episodios de R/R). Entre los acontecimientos cardíacos mortales, 11 (2,1%) se debieron a insuficiencia cardíaca (3 de ellos se iniciaron antes de empezar el tratamiento y 3 en la fase de seguimiento), y 6 (1,1%) se clasificaron como arritmias, aunque no se encontró ninguna anomalía aguda en el ECG. Cabe destacar que 3 de los 6 pacientes categorizados como arritmia de grado 5 fallecieron tardíamente y sin relación con el tratamiento de primera línea (2 de ellos con la fase activa de la enfermedad), pero fueron registrados en la historia clínica como parada cardíaca. Se puede especular que algunos pacientes pudieron morir repentinamente debido a otra causa (por ejemplo, hemorragia intracraneal o sepsis), pero a falta de pruebas de una etiología alternativa, se recogió el diagnóstico de parada cardíaca.

En cuanto a la incidencia acumulada estimada de todo tipo de eventos cardíacos no mortales, fue inesperadamente alta, 44% a los 6 meses y 57% a los 9 años, lo que significa que los eventos cardíacos no mortales ocurrieron principalmente durante la fase de tratamiento, con una especie de meseta después de 2 años desde el diagnóstico. Así, una vez que los pacientes iniciaron la fase de seguimiento, los eventos cardíacos no mortales fueron anecdóticos, probablemente debido a una

menor exposición a agentes tóxicos, pero también a un menor seguimiento médico y notificación. La principal fase de tratamiento en la que se produjeron eventos cardíacos fue la terapia de inducción, pero también los ciclos de posteriores de tratamiento y el periodo posterior al trasplante estuvieron acompañados de un número significativo de eventos. En el presente estudio la aparición de eventos cardíacos también fue precoz, y confirma que la mayoría de eventos ocurren en los primeros meses tras el diagnóstico (Getz *et al*, 2019; Mort *et al*, 2020). Otro hallazgo relevante es que, según el CTCAE, la mayoría de los eventos cardíacos fueron de grado  $\geq 3$ , y esto fue inherente a las definiciones del CTCAE. Se analizaron de forma separada los eventos cardíacos considerados de mayor relevancia clínica (ciertos eventos de grado  $\geq 3$  de arritmia, insuficiencia cardíaca e isquémicos, enumerados en Apartado 4.3.2), resultando en una incidencia también elevada de 22,1%, que alcanza el 24,8% si sumamos los eventos de prolongación del QTcF de grado  $\geq 3$ . Para evaluar la verdadera gravedad y severidad de los eventos cardíacos, se analizó la incidencia de los denominados eventos con riesgo vital (es decir, que requirieron un manejo intensivo en planta o en unidad de cuidados intensivos), que fue del 5,1%, lo que resulta en una incidencia conjunta de eventos mortales y de riesgo vital del 8,7%.

La presente Tesis analiza en detalle la aparición de la prolongación del intervalo QT, y se trata de la principal serie de pacientes con LMA de la vida real que se centra en esta cuestión, ya que la mayoría de los datos sobre la prolongación del intervalo QT proceden de ensayos clínicos. La incidencia acumulada de prolongación del QTcF de grado 1-2 fue del 8,4% a los 6 meses y del 11,2% a los 9 años, mientras que la prolongación del QTcF de grado 3 ( $>500\text{ms}$ ) fue del 1,5% a los 6 meses y del 3,1% a los 9 años, sin que se pudieran atribuir eventos de grado 4 o 5. En el análisis univariable, los factores de riesgo asociados a la prolongación del QTcF de grado 1-2 fueron la edad  $\geq 65$  años (pacientes en que la polifarmacia suele ser más frecuente), los antecedentes cardiológicos relevantes, la inclusión en ensayos clínicos y el uso de inhibidores de FLT3 (o placebo, ya que algunos de estos ensayos siguen siendo ciegos). Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas para la prolongación del QTcF de grado 3. La mayoría de las prolongaciones del QT de grado 1-2 se produjeron durante la fase de inducción intensiva o los ciclos no intensivos, mientras que algunos eventos de QTcF de grado 3 tardíos se produjeron en la fase peritransplante o postrasplante, donde se administran múltiples fármacos prolongadores del QT y pueden ocurrir alteraciones hidroelectrolíticas importantes (EICR digestiva, etc.). Se debe destacar que la frecuencia de prolongación del QTcF de cualquier grado en los ensayos clínicos de fase 3 con quizartinib fue del 34%

(Quantum first) y del 50% (Quantum-R) en el brazo de quizartinib, y del 18% (Quantum first) y del 6% (Quantum-R) en los brazos de control, mientras que el QTcF de grado 3 fue del 2% y del 3% en el brazo de quizartinib, y del 1% y del 0% en los brazos de control para ambos ensayos, respectivamente (Cortes *et al*, 2019). En el presente estudio, de los 184 pacientes incluidos en ensayos clínicos de primera línea (con placebo, inhibidores de FLT3, inhibidores de IDH, inhibidores de Hedgehog, agentes quimioterapéuticos, venetoclax y otros), la incidencia a los 6 meses de prolongación del QTcF fue del 15% (2,2% fueron de grado 3), en comparación con el 5,4% (1% fueron de grado 3) en los pacientes no incluidos en los ensayos clínicos. Por otra parte, entre los 28 pacientes que recibieron inhibidores de FLT3 de primera línea (24 en ensayos clínicos con midostaurina, quizartinib o gilteritinib, algunos de los cuales pudieron recibir placebo), la incidencia a los 6 meses de la prolongación del QTcF fue del 21% (2,6% fueron de grado 3), en comparación con el 9% (1,4% fueron de grado 3) en los pacientes que no recibieron inhibidores de FLT3. Podemos especular que la mayor incidencia de prolongación del QT entre los pacientes incluidos en los ensayos se debió a la toxicidad de los fármacos experimentales, pero también, al menos en parte, a la estricta supervisión del ECG según los procedimientos de seguridad del protocolo. Es importante destacar que ningún paciente desarrolló, a juicio de los médicos, una muerte relacionada con la prolongación del QT. Sin embargo, 6 pacientes (1%) fallecieron por arritmia (confirmada o sospechada).

A efectos del análisis, en la categoría de arritmia se han incluido distintos diagnósticos según el CTCAE (ver Apartado 4.3.2), pero no se ha considerado la bradicardia sinusal como arritmia. Como muestra la Tabla 18, la bradicardia fue un evento cardíaco frecuente. Sí que se ha incluido como eventos de arritmia de grado 5 la parada cardíaca y cardiorrespiratoria, la muerte súbita y la asistolia. En general, el 12% de los pacientes desarrollaron episodios de arritmia, que fueron en su mayoría de grado 3-4 (7,3% a los 6 meses y 9,2% a los 9 años), menos frecuentemente de grado 1-2 (1,2% a los 6 meses y 2,3% a los 9 años), y 6 pacientes (1,1%) murieron debido a eventos de arritmia. Se observó una tendencia a un mayor riesgo de arritmia de grado 1-2 entre los pacientes incluidos en el ensayo clínico, mientras que las arritmias de grado 3-4 se asociaron a una mayor edad y a un peor ECOG, con una tendencia a los enfoques no intensivos y a los antecedentes cardiológicos relevantes. No se encontraron asociaciones entre el desarrollo de arritmias de grado 5 y ninguna otra variable. En cuanto al momento en que se produjeron las arritmias mortales, un caso se produjo durante el primer ciclo de tratamiento, 2 durante las consolidaciones, 1 en la recaída, 1 en la fase terminal/paliativa y 1 a los 7 años fuera de la terapia.

La incidencia eventos isquémicos fue relativamente baja (incidencia del 3,8%), y los casos de grado 3-4 se produjeron con mayor frecuencia antes del tratamiento (probablemente como parte de la coagulopatía relacionada con la LMA), o durante la administración de ciclos de inducción o no intensivos. No se registró ningún evento de isquemia miocárdica grado 5 en los pacientes tratados, y no se identificaron factores de riesgo.

En cuanto a la insuficiencia cardíaca y eventos relacionados (Apartado 4.3.2), los eventos de grado 1-2 fueron escasos (1,4% a los 9 años), mientras que los de grado 3-4 se produjeron en el 12,2% a los 6 meses y en el 15,3% a los 9 años. Once pacientes fallecieron por insuficiencia cardíaca (1% a los 6 meses y 2,4% a los 9 años). En el análisis univariable, la insuficiencia cardíaca de grado 3-4 se relacionó con un ECOG >1, y la de grado 5 con antecedentes cardiológicos relevantes. Cabe destacar que la mayoría de los fallos cardíacos se produjeron durante la inducción, coincidiendo con la exposición a antraciclinas y otros cardiotóxicos, con la LMA activa que requiere hidratación y transfusiones frecuentes, y con el desarrollo de la mayoría de los episodios infecciosos que pueden desencadenar en algunos casos el fallo cardíaco. Curiosamente, un estudio pediátrico del COG AAML0531 que incluyó a casi 900 pacientes con LMA analizó la incidencia de la insuficiencia cardíaca (definida como disminución de la FEVI) utilizando la monitorización ecocardiográfica. Identificaron una disminución de la FEVI en el 12% de los pacientes en el transcurso del seguimiento, el 70% de los cuales experimentó su aparición durante el período de protocolo, y una proporción considerable (25%) desarrolló insuficiencia cardíaca coincidiendo con la sepsis (Getz *et al*, 2019). En el caso de los pacientes incluidos en esta Tesis, más de la mitad de los pacientes (57,7%) presentó el evento coincidiendo con un proceso infeccioso (teniendo en cuenta sepsis y también otras infecciones como neumonía, etc.), y el 24,7% con la LMA en actividad/progresión.

Se han podido explorar las diferencias en los patrones de cardiotoxicidad entre los pacientes tratados con regímenes intensivos frente a los no intensivos. Entre los 240 pacientes que recibieron un tratamiento de primera línea no intensivo, 9 experimentaron un evento cardíaco mortal (incidencia del 3,8%), y la incidencia acumulada de eventos cardíacos no mortales fue del 45,2% a los 6 meses. La presencia de antecedentes cardíacos graves fue el único factor pronóstico para desarrollar eventos cardíacos mortales. Entre los 285 pacientes que recibieron tratamiento intensivo de primera línea, 10 experimentaron un evento cardíaco mortal (incidencia del 3,5%), y la incidencia acumulada de eventos cardíacos no mortales fue del 42,5% a los 6 meses. La presencia de antecedentes cardíacos relevantes y la



exposición previa a antraciclinas fueron factores pronósticos para desarrollar eventos cardíacos mortales. Los antecedentes cardíacos relevantes, la inclusión en un ensayo clínico y la edad >65 años se relacionaron con eventos cardíacos no mortales en ese contexto. Aunque los regímenes de quimioterapia intensiva podrían ser a priori más cardiotóxicos que los enfoques no intensivos, los pacientes de mayor edad tratados con esquemas no intensivos tenían más antecedentes cardíacos relevantes y medicaciones concomitantes, por lo que podrían ser más propensos a desarrollar toxicidad cardíaca.

En consonancia con el estudio en pacientes pediátricos del grupo COG (Getz *et al*, 2019), el desarrollo de eventos cardíacos de grado 3-4 entre los pacientes tratados de forma intensiva repercutió en la SG y la SLE. Para la realización del análisis de la incidencia acumulada de eventos grado 3-4, se seleccionó la fecha del evento de mayor grado, quedando el paciente categorizado en ese grupo aunque hubiese presentado el paciente un evento grado 1 o 2 previamente. De hecho, 24,1% de los pacientes que tuvo primero un evento grado 1 o 2, acabó desarrollando un evento de mayor grado (3, 4 o 5). De este modo, aunque el desarrollo de toxicidad cardíaca de grado 1-2 de forma aislada no tuvo impacto en los resultados de supervivencia en la serie de pacientes analizados en el presente estudio, el seguimiento y manejo de los eventos cardíacos sigue siendo recomendable, y es especialmente importante si el evento es de mayor grado.

La presente Tesis también ha explorado la relación entre los medicamentos y/o agentes quimioterapéuticos o concomitantes y los eventos cardíacos. Se ha hallado que 138 de los 488 eventos estaban relacionados con la medicación según el criterio del médico, siendo los eventos más frecuentes los relacionados con la prolongación del intervalo QT y la bradicardia sinusal (Tabla 18). Además, 283 de los 488 eventos ocurrieron de forma concomitante a la administración de azoles. Estos resultados eran de esperar, ya que el uso de la profilaxis antifúngica forma parte del estándar de manejo en nuestra institución durante la inducción y la fase neutropénica, pero no se ha podido analizar el riesgo e incidencia acumulada en los eventos cardíacos después de los azoles porque sólo se recogió la exposición a azoles entre los pacientes que desarrollaron eventos cardíacos. También cabe destacar que 161 de los 488 eventos cardíacos se produjeron en pacientes con anomalías hidroelectrolíticas. En consonancia con la cronología y el calendario de los episodios cardíacos, sólo 87 tuvieron eventos cardíacos durante el tratamiento ambulatorio, mientras que 328 se produjeron durante la hospitalización en la sala de hematología, y 72 en la UCI (es

decir, de acuerdo con un tratamiento y una vigilancia más estrictos que de forma ambulatoria).

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que analiza los factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad cardíaca global en pacientes adultos con LMA. El análisis multivariable de regresión de Cox mostró que la edad >65 años (HR 2,2,  $p<0,001$ ), la presencia de antecedente cardíaco (HR 1,4,  $p=0,02$ ) y el tratamiento con quimioterapia no intensiva (HR 1,8,  $p=0,004$ ) se asociaron con un mayor riesgo de eventos cardíacos no mortales. Dado que los eventos cardíacos de grado 3-4 se relacionaron con una disminución de la SLE y SG, también se analizaron los factores de riesgo de toxicidad cardíaca de grado 3-4, que fueron más frecuentes entre los pacientes con edad  $\geq 65$  años, con peor ECOG, antecedentes cardiológicos relevantes, tratados con esquemas no intensivos o incluidos en ensayos clínicos intervencionistas. El análisis multivariable de regresión de Cox mostró que sólo la presencia de antecedentes cardiológicos relevantes previos se relacionaba con un mayor riesgo de eventos cardíacos mortales (HR 6,8; IC 95%: 2,8-16,6). Es destacable que cuando se analizaron los pacientes candidatos a quimioterapia intensiva, la exposición previa a las antraciclinas también fue un factor pronóstico para desarrollar eventos cardíacos mortales.

El objetivo principal del estudio era proporcionar una imagen global de la toxicidad cardíaca durante el recorrido del paciente (cohorte global), pero también se han analizado los eventos cardíacos restringidos a la primera línea (censurando en la recaída o el estado de refractariedad). El objetivo de este análisis separado era proporcionar datos más comparables a los proporcionados por los ensayos clínicos fase 3 de primera línea. Se observaron 7 acontecimientos cardíacos mortales durante el periodo de observación en la cohorte 1L (1,2% de incidencia a los 6 meses), y los acontecimientos cardíacos no mortales se produjeron en el 42,3% de los pacientes. Resulta interesante que la tasa de acontecimientos cardíacos de todos los grados en los pacientes de 1L sometidos a quimioterapia intensiva fue del 42,7%, similar al 46% notificado por los investigadores del estudio de fase 2 206 para evaluar los efectos sobre la repolarización cardíaca de CPX-351 en pacientes con leucemias agudas (Lin *et al*, 2019). También cabe señalar que se observaron acontecimientos cardíacos en el 20% de los pacientes que recibieron venetoclax con agentes hipometilantes para el tratamiento de la LMA en 170 pacientes tratados en la Clínica Mayo. Al igual que en nuestra serie, la mayoría de los eventos ocurrieron durante los ciclos de tratamiento 1 (41%) y 2 (26%). En el estudio mencionado, de los pacientes con eventos cardíacos, el 32% no tenía ninguna enfermedad cardíaca preexistente. Los eventos cardíacos

incluyeron disminución de la FEVI (21%), fibrilación auricular (17%), elevación de la troponina sin cambios en el electrocardiograma (15%), empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (8%), otra arritmia sintomática (8%), edema pulmonar cardiogénico (6%), y parada cardiorrespiratoria (4%), entre otros. En total, 9 pacientes murieron por un evento cardíaco (5,2%) en ese estudio, y no hubo diferencias significativas en las características basales entre los pacientes que tuvieron y no tuvieron eventos cardíacos. Los investigadores también compararon con una cohorte de 58 pacientes con LMA que recibieron hipometilantes solo y la tasa de eventos cardíacos fue significativamente menor entre esta cohorte (9% vs 20%,  $p = 0,04$ ) (Johnson *et al*, 2021). Se puede especular sobre varias razones que explican la menor tasa de eventos cardíacos en esa cohorte en comparación con la de la presente Tesis: 1) los eventos cardíacos se definieron como cualquier complicación cardíaca que ocurriera sólo mientras el tratamiento estaba en curso, por lo que se aplicó un menor seguimiento; 2) los pacientes fueron tratados fuera del contexto de un ensayo clínico, y probablemente se llevó a cabo una monitorización y un registro clínico menos estrictos; y 3) en ese sentido, probablemente no se realizó ECG de forma sistemática y, por tanto, la prolongación del QT no se capturó como evento cardíaco, así como otros eventos cardíacos no sintomáticos/no clínicamente relevantes. En el análisis de factores de riesgo 1L de la Tesis, los pacientes con antecedentes cardíacos relevantes previos y exposición previa a antraciclinas tuvieron una mayor incidencia de eventos cardíacos mortales, mientras que los factores de riesgo para los no mortales fueron la edad >65 años, el antecedente cardíaco relevante previo, la exposición previa a antraciclinas y la inclusión en ensayos clínicos de primera línea. La prolongación del QT se produjo en el 11% de los pacientes de 1L, la prolongación del QTcF de grado 1-2 fue más frecuente entre los pacientes de edad  $\geq 65$  años, los que tenían antecedentes cardiológicos relevantes o los incluidos en ensayos clínicos de intervención (14,2%), o con el uso de inhibidores de FLT3 (o placebo) (18,4%). Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas para la prolongación del QTcF de grado 3-4.

Por último, se analizó la tasa de toxicidad cardíaca entre los pacientes de la cohorte 2L y se observó que la inclusión en ensayos clínicos fue un factor de riesgo para desarrollar eventos cardíacos no mortales. La SG fue mayor entre los pacientes de 2L rescatados con enfoques intensivos que desarrollaron eventos cardíacos de grado 1-2. Se puede explicar este hallazgo paradójico por el hecho de que los supervivientes a largo plazo tenían más tiempo de riesgo de desarrollar eventos cardíacos. En cuanto a los pacientes de la cohorte 3L, la incidencia de eventos

cardíacos no mortales volvió a ser elevada (54,5%), pero sólo 1 de ellos fue mortal (incidencia del 0,5%). Los antecedentes cardiológicos previos (de todo tipo) se asociaron a una mayor tasa de eventos cardíacos no mortales, y de nuevo los pacientes incluidos en ensayo clínico tuvieron más posibilidades de desarrollar cardiotoxicidad (aunque no se observaron diferencias significativas). Los resultados de las distintas cohortes de pacientes no son comparables entre sí porque un mismo paciente ha podido ser incluido en las 4 cohortes de análisis. En el caso de la cohorte L3 se decidió no censurar en el momento de la cuarta R/R debido a que la mediana de supervivencia global era inferior a 6 meses. A pesar de que estas cohortes no sean comparables, es destacable que, aunque la incidencia de eventos cardíacos fue similar en la cohorte global, 2L y 3L, la distribución del tipo de eventos no lo fue: disminuye la proporción de eventos del espectro de la insuficiencia cardíaca, y aumenta la proporción de prolongación del intervalo QT. Esto se explicaría por la mayor inclusión en ensayos clínicos en 2L y 3L que ya se ha comentado que acompaña a mayor incidencia de prolongación del intervalo QT, y a una selección progresiva de los pacientes que llegan a recibir segunda y tercera línea de rescate, con mejores características y por ello presentan menos eventos de insuficiencia cardíaca.

Aunque este estudio está limitado por el diseño retrospectivo de una sola institución, y no se obtuvo un ecocardiograma o ECG de referencia en todos los pacientes, se ha centrado en mostrar la práctica de la vida real. Es importante destacar que estos datos no se recogieron en el contexto de un seguimiento clásico de un ensayo clínico, sino que se han interpretado desde el punto de vista médico de forma homogénea.

En resumen, la presente Tesis muestra una alta incidencia de eventos cardíacos (58,5%) a lo largo del seguimiento de los pacientes en una serie amplia de vida real de 525 pacientes sometidos a terapia de LMA, con una mortalidad significativa debido a la cardiotoxicidad (3,6%). Esta alta incidencia de eventos cardíacos se observó de forma consistente en análisis restringidos de pacientes de 1L, 2L y 3L. En los pacientes tratados con regímenes intensivos iniciales, el desarrollo de eventos cardíacos de grado >2 fue perjudicial para la SG y la SLE. Estas observaciones sugieren la relevancia de la monitorización cardíaca en pacientes con LMA que reciben cualquier tipo de tratamiento. Se muestran por primera vez los factores pronósticos que aumentan el riesgo de todo tipo de eventos cardíacos, lo que puede ser útil para seleccionar a los pacientes de alto riesgo para un seguimiento cardíaco estricto y un manejo cuidadoso. Cabe destacar que la presencia de

antecedentes cardíacos relevantes se asoció a un mayor riesgo de eventos cardíacos mortales. Además, la edad avanzada, los antecedentes cardíacos relevantes y el uso de terapias no intensivas se relacionaron con eventos no mortales. La inclusión de pacientes en ensayos clínicos podría conducir a una mayor tasa de eventos cardíacos no mortales, probablemente debido al uso de nuevos agentes cardiotóxicos, a menudo administrados en combinación con agentes citotóxicos clásicos potencialmente cardiotóxicos, pero también debido a la estricta monitorización inherente de estos pacientes que conduce a la documentación de eventos cardíacos.



## **7 CONCLUSIONES**





1. La incidencia de eventos cardíacos en pacientes adultos sometidos a terapia de LMA es elevada, con una morbi-mortalidad significativa debido a la cardiotoxicidad. Más de la mitad de los pacientes presentaron eventos cardíacos y un 3,6% falleció debido a complicaciones cardíacas.
2. Los eventos cardíacos se presentaron de forma consistente en las distintas líneas de tratamiento que recibieron los pacientes a lo largo de la evolución de la LMA.
3. La principal fase de tratamiento durante la que se produjeron eventos cardíacos fue el ciclo de inducción, pero también los ciclos de posremisión y el periodo posterior al trasplante estuvieron acompañados de un número significativo de eventos.
4. En los pacientes tratados con quimioterapia intensiva, el desarrollo de eventos cardíacos de grado 3-4 tuvo un impacto negativo en la supervivencia global y supervivencia libre de evento.
5. Respecto a los factores pronósticos, la presencia de antecedentes cardíacos relevantes se asoció a un mayor riesgo de eventos cardíacos mortales; y la edad avanzada, los antecedentes cardíacos relevantes y el uso de esquemas de tratamiento no intensivos se asociaron al desarrollo de eventos cardíacos no mortales.
6. La incidencia de insuficiencia cardíaca fue del 18,4%, la mayoría fue de grado 3-4, con una mortalidad de 2,1%. El ECOG superior a 1 se relacionó con desarrollo de insuficiencia cardíaca grado 3-4.
7. La incidencia de arritmia cardíaca fue del 12,2%, la mayoría de eventos fue de grado 3-4, con una mortalidad del 1,1%. La edad mayor de 65 años y el ECOG superior a 1 se relacionaron con mayor incidencia de arritmia grado 3-4.
8. La incidencia de prolongación del intervalo QTc fue del 13,9%, la mayoría de eventos fue grado 1-2, y no hubo mortalidad asociada. La edad mayor de 65 años, los antecedentes cardiológicos relevantes, la inclusión en ensayo clínico y el uso de inhibidores de FLT3 se relacionaron con desarrollo de prolongación del intervalo QTc grado 1-2.
9. La incidencia de isquemia fue del 3,8%, y no hubo mortalidad asociada. Ningún factor se relacionó con desarrollo de isquemia miocárdica.
10. La identificación de los pacientes con alto riesgo de complicaciones cardíacas puede ser útil para implementar monitorización intensiva en los mismos.



## **8 BIBLIOGRAFÍA**



- Abosoudah, I., Greenberg, M.L., Ness, K.K., Benson, L. & Nathan, P.C. (2011) Echocardiographic surveillance for asymptomatic late-onset anthracycline cardiomyopathy in childhood cancer survivors. *Pediatric Blood and Cancer*, **57**, 467–472.
- Albini, A., Pennesi, G., Donatelli, F., Cammarota, R., De Flora, S. & Noonan, D.M. (2010) Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, **102**, 14–25.
- Alfayez, M. & DiNardo, C.D. (2019) IDH Inhibitors in AML. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **19**, S7–S9.
- Anderlini, P., Benjamin, R.S., Wong, F.C., Kantarjian, H.M., Andreeff, M., Kornblau, S.M., O'Brien, S., Mackay, B., Ewer, M.S., Pierce, S.A. & Estey, E.H. (1995) Idarubicin cardiotoxicity: A retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Journal of Clinical Oncology*, **13**, 2827–2834.
- Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M. & Vardiman, J.W. (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, **127**, 2391–2405.
- Auner, H.W., Tinchon, C., Linkesch, W., Tiran, A., Quehenberger, F., Link, H. & Sill, H. (2003) Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Annals of Hematology*, **82**, 218–22.
- Barlogis, V., Auquier, P., Bertrand, Y., Chastagner, P., Plantaz, D., Poiree, M., Kanold, J., Berbis, J., Oudin, C., Vercasson, C., Allouche, M., Tabone, M.D., Thouvenin-Doulet, S., Saumet, L., Chambost, H., Baruchel, A., Leverger, G. & Michel, G. (2015) Late cardiomyopathy in childhood acute myeloid leukemia survivors: A study from the L.E.A. program. *Haematologica*, **100**, e186–e189.
- Bergua, J.M., Montesinos, P., Martínez-Cuadrón, D., Fernández-Abellán, P., Serrano, J., Sayas, M.J., Prieto-Fernandez, J., García, R., García-Huerta, A.J., Barrios, M., Benavente, C., Pérez-Encinas, M., Simiele, A., Rodríguez-Macias, G., Herrera-Puente, P., Rodríguez-Veiga, R., Martínez-Sánchez, M.P., Amador-Barciela, M.L., Ríaza-Grau, R. & Sanz, M.A. (2016) A prognostic model for survival after salvage treatment with FLAG-Ida +/- gemtuzumab-ozogamicine in adult patients with refractory/relapsed acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, **174**, 700–710.

- Bovelli, D., Plataniotis, G. & Roila, F. (2010) Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, **21**, v277–v282 Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq200>.
- Burnett, A.K., Russell, N.H., Hills, R.K., Hunter, A.E., Kjeldsen, L., Yin, J., Gibson, B.E.S., Wheatley, K. & Milligan, D. (2013) Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: Results of the medical research council AML15 trial. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 3360–3368.
- Byrd, J.C., Mrózek, K., Dodge, R.K., Carroll, A.J., Edwards, C.G., Arthur, D.C., Pettenati, M.J., Patil, S.R., Rao, K.W., Watson, M.S., Koduru, P.R.K., Moore, J.O., Stone, R.M., Mayer, R.J., Feldman, E.J., Davey, F.R., Schiffer, C.A., Larson, R.A. & Bloomfield, C.D. (2002) Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*, **100**, 4325–4336.
- Castaigne, S., Pautas, C., Terré, C., Raffoux, E., Bordessoule, D., Bastie, J.N., Legrand, O., Thomas, X., Turlure, P., Reman, O., De Revel, T., Gastaud, L., De Gunzburg, N., Contentin, N., Henry, E., Marolleau, J.P., Aljijakli, A., Rousselot, P., Fenaux, P., Preudhomme, C., et al (2012) Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, **379**, 1508–1516.
- Cheson, B.D., Bennett, J.M., Kopecky, K.J., Büchner, T., Willman, C.L., Estey, E.H., Schiffer, C.A., Doehner, H., Tallman, M.S., Lister, T.A., LoCocco, F., Willemze, R., Biondi, A., Hiddemann, W., Larson, R.A., Löwenberg, B., Sanz, M.A., Head, D.R., Ohno, R. & Bloomfield, C.D. (2003) Revised Recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 4642–4649.
- Cocciardi, S., Dolnik, A., Kapp-Schwoerer, S., Rücker, F.G., Lux, S., Blätte, T.J., Skambraks, S., Krönke, J., Heidel, F.H., Schnöder, T.M., Corbacioglu, A., Gaidzik, V.I., Paschka, P., Teleanu, V., Göhring, G., Thol, F., Heuser, M., Ganser, A., Weber, D., Sträng, E., et al (2019) Clonal evolution patterns in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation. *Nature Communications*, **10**, 2031.
- Coiffier, B., Altman, A., Pui, C.-H., Younes, A. & Cairo, M.S. (2010) Guidelines for the management of pediatric and adult tumor Lysis syndrome: An evidence-based review (Journal of Clinical Oncology (2008) 26, (2767-2778)). *Journal of Clinical*

- Oncology*, **28**, 708.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (2017) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf) [Accessed December 14, 2022].
- Coppola, C., Rienzo, A., Piscopo, G., Barbieri, A., Arra, C. & Maurea, N. (2018) Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treatment Reviews*, **63**, 135–143 Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.009>.
- Cortes, J.E., Khaled, S., Martinelli, G., Perl, A.E., Ganguly, S., Russell, N., Krämer, A., Dombret, H., Hogge, D., Jonas, B.A., Leung, A.Y.H., Mehta, P., Montesinos, P., Radsak, M., Sica, S., Arunachalam, M., Holmes, M., Kobayashi, K., Namuyinga, R., Ge, N., et al (2019) Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 984–997.
- CredibleMeds: QTdrugs List (2022) AZCERT Available at: <https://www.crediblemeds.org/> [Accessed December 14, 2022].
- Daver, N., Schlenk, R.F., Russell, N.H. & Levis, M.J. (2019) Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*, **33**, 299–312.
- DiNardo, C.D., Jonas, B.A., Pullarkat, V., Thirman, M.J., Garcia, J.S., Wei, A.H., Konopleva, M., Döhner, H., Letai, A., Fenaux, P., Koller, E., Havelange, V., Leber, B., Esteve, J., Wang, J., Pejsa, V., Hájek, R., Porkka, K., Illés, Á., Lavie, D., et al (2020) Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **383**, 617–629.
- Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Larson, R.A., Levine, R.L., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G.J., Sanz, M., Sierra, J., Tallman, M.S., Tien, H.F., Wei, A.H., et al (2017) Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, **129**, 424–447.
- Döhner, H., Estey, E.H., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Burnett, A.K., Dombret, H., Fenaux, P., Grimwade, D., Larson, R.A., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G.J., Sanz, M.A., Sierra, J., Tallman, M.S.,

- Löwenberg, B. & Bloomfield, C.D. (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, **115**, 453–474.
- Dombret, H., Seymour, J.F., Butrym, A., Wierzbowska, A., Selleslag, D., Jang, J.H., Kumar, R., Cavenagh, J., Schuh, A.C., Candoni, A., Récher, C., Sandhu, I., Bernal del Castillo, T., Al-Ali, H.K., Martinelli, G., Falantes, J., Noppeney, R., Stone, R.M., Minden, M.D., McIntyre, H., et al (2015) Azacitadine vs BSC in de novo AML in elderly phase 3. *Blood*, **126**, 291–9 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987659><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987659>.
- Van Dongen, J.J.M., Lhermitte, L., Böttcher, S., Almeida, J., Van Der Velden, V.H.J., Flores-Montero, J., Rawstron, A., Asnafi, V., Lécrovisse, Q., Lucio, P., Mejstrikova, E., Szczepaski, T., Kalina, T., De Tute, R., Brüggemann, M., Sedek, L., Cullen, M., Langerak, A.W., Mendonça, A., MacIntyre, E., et al (2012) EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*, **26**, 1908–1975.
- Elton, R.A. & Lee, E.T. (1995) Statistical Methods for Survival Data Analysis. *Biometrics*, **51**, 383.
- Engen, C., Wergeland, L., Skavland, J. & Gjertsen, B. (2014) Targeted Therapy of FLT3 in Treatment of AML—Current Status and Future Directions. *Journal of Clinical Medicine*, **3**, 1466–1489.
- Erba, H.P., Montesinos, P., Vrhovac, R., Patkowska, E., Kim, H.-J., Zak, P., Wang, P., Mitov, T., Hanyok, J., Liu, L., Benzohra, A., Lesegretain, A., Cortes, J., Perl, A., Sekeres, M.A., Dombret, H., Amadori, S., Wang, J., Levis, M.J. & Schlenk, R.F. (2022) Quizartinib prolonged survival vs placebo plus intensive induction and consolidation therapy followed by single-agent continuation in patients aged 18-75 years with newly diagnosed FLT3-ITD+ AML. *Presented EHA Congress*.
- Estey, E.H., Smith, T., Keating, M., McCredie, K., Gehan, E. & Freireich, E. (1989) Prediction of survival during induction therapy in patients with newly diagnosed acute myeloblastic leukemia. *Leukemia*, **3**, 257–63.
- Fernandez, H.F., Sun, Z., Yao, X., Litzow, M.R., Luger, S.M., Paietta, E.M., Racevskis, J., Dewald, G.W., Ketterling, R.P., Bennett, J.M., Rowe, J.M., Lazarus, H.M. & Tallman, M.S. (2009) Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*, **361**, 1249–1259.



- Fine, J.P. & Gray, R.J. (1999) A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*, **94**, 496–509.
- Getz, K.D., Sung, L., Ky, B., Gerbing, R.B., Leger, K.J., Barz Leahy, A., Sack, L., Woods, W.G., Alonzo, T., Gamis, A. & Aplenc, R. (2019) Occurrence of treatment-related cardiotoxicity and its impact on outcomes among children treated in the AAML0531 clinical trial: A report from the Children's Oncology Group. In *Journal of Clinical Oncology* pp 12–21.
- Giudice, V., Vecchione, C. & Selleri, C. (2020) Cardiotoxicity of novel targeted hematological therapies. *Life*, **10**, 1–22.
- Grela-Wojewoda, A., Pacholczak-Madej, R., Adamczyk, A., Korman, M. & Püsküllüoğlu, M. (2022) Cardiotoxicity Induced by Protein Kinase Inhibitors in Patients with Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 2815.
- Grimwade, D., Hills, R.K., Moorman, A. V., Walker, H., Chatters, S., Goldstone, A.H., Wheatley, K., Harrison, C.J. & Burnett, A.K. (2010) 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*, **116**, 354–365.
- Grimwade, D., Walker, H., Oliver, F., Wheatley, K., Harrison, C., Harrison, G., Rees, J., Hann, I., Stevens, R., Burnett, A. & Goldstone, A. (1998) The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood*, **92**, 2322–2333.
- Henriksen, P.A. (2018) Anthracycline cardiotoxicity: An update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*, **104**, 971–977.
- Hequet, O., Le, Q.H., Moullet, I., Pauli, E., Salles, G., Espinouse, D., Dumontet, C., Thieblemont, C., Arnaud, P., Antal, D., Bouafia, F. & Coiffier, B. (2004) Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *Journal of Clinical Oncology*, **22**, 1864–71.
- Hills, R.K., Castaigne, S., Appelbaum, F.R., Delaunay, J., Petersdorf, S., Othus, M., Estey, E.H., Dombret, H., Chevret, S., Ifrah, N., Cahn, J.Y., Récher, C., Chilton, L., Moorman, A. V. & Burnett, A.K. (2014) Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: A meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*, **15**, 986–996.

- von Hoff, D.D., Layard, M.W., Basa, P., Davis, H.L., Von Hoff, A.L., Rozenzweig, M. & Muggia, F.M. (1979) Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*, **91**, 710–7.
- Johnson, I.M., Bezerra, E.D., Farrukh, F., McCullough, K., Al-Kali, A., Alkhateeb, H.B., Begna, K.H., Litzow, M.R., Hogan, W.J., Shah, M. V., Patnaik, M.M., Tefferi, A. & Gangat, N. (2021) Cardiac Events in Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Venetoclax in Combination with Hypomethylating Agents. *Blood*, **138**,.
- Kambara, Y., Yamamoto, A., Masunari, T., Sugiura, H., Ikegawa, S., Meguri, Y. & Maeda, Y. (2019) Annals of Hematology & Oncology A Risk-Scoring System to Predict Heart Failure Onset during Treatment of Myelodysplastic Syndrome with Azacitidine. **6**,.
- Kang, Y., Assuncao, B.L., Denduluri, S., McCurdy, S., Luger, S., Lefebvre, B., Carver, J. & Scherrer-Crosbie, M. (2019) Symptomatic Heart Failure in Acute Leukemia Patients Treated With Anthracyclines. *JACC: CardioOncology*, **1**, 208–217.
- Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**, 457–481.
- Krönke, J., Bullinger, L., Teleanu, V., Tschürtz, F., Gaidzik, V.I., Kühn, M.W.M., Rücker, F.G., Holzmann, K., Paschka, P., Kapp-Schwörer, S., Späth, D., Kindler, T., Schittenhelm, M., Krauter, J., Ganser, A., Göhring, G., Schlegelberger, B., Schlenk, R.F., Döhner, H. & Döhner, K. (2013) Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood*, **122**, 100–108.
- Lancet, J.E., Uy, G.L., Newell, L.F., Lin, T.L., Ritchie, E.K., Stuart, R.K., Strickland, S.A., Hogge, D., Solomon, S.R., Bixby, D.L., Kolitz, J.E., Schiller, G.J., Wieduwilt, M.J., Ryan, D.H., Faderl, S. & Cortes, J.E. (2021) CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, **8**, e481–e491.
- Larrosa-Garcia, M. & Baer, M.R. (2017) FLT3 Inhibitors in acute myeloid leukemia: Current status & future directions. *Molecular Cancer Therapeutics*, **16**, 991–1001.
- Lim, S.H., Dubielecka, P.M. & Raghunathan, V.M. (2017) Molecular targeting in acute myeloid leukemia. *Journal of Translational Medicine*, **15**, 183.
- Lin, T.L., Newell, L.F., Stuart, R.K., Michaelis, L.C., Rubenstein, E., Pentikis, H.S., Callahan, T., Alvarez, D., Liboiron, B.D., Mayer, L.D., Wang, Q., Banerjee, K. &

- Louie, A.C. (2019) A phase 2 study to assess the pharmacokinetics and pharmacodynamics of CPX-351 and its effects on cardiac repolarization in patients with acute leukemias. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **84**, 163–173.
- Martínez-Cuadrón, D., Megías-Vericat, J.E., Serrano, J., Martínez-Sánchez, P., Rodríguez-Arbolí, E., Gil, C., Aguiar, E., Bergua, J., López-Lorenzo, J.L., Bernal, T., Espadana, A., Colorado, M., Rodríguez-Medina, C., López-Pavía, M., Tormo, M., Algarra, L., Amigo, M.L., Sayas, M.J., Labrador, J., Rodríguez-Gutiérrez, J.I., et al (2022) Treatment patterns and outcomes of 2310 patients with secondary acute myeloid leukemia: a PETHEMA registry study. *Blood Advances*, **6**, 1278–1295.
- Martínez-Cuadrón, D., Serrano, J., Gil, C., Tormo, M., Martínez-Sánchez, P., Pérez-Simón, J.A., García-Boyer, R., Rodríguez-Medina, C., López-Pavía, M., Benavente, C., Bergua, J., Lavilla-Rubira, E., Amigo, M.L., Herrera, P., Alonso-Domínguez, J.M., Bernal, T., Colorado, M., Sayas, M.J., Algarra, L., Vidriales, M.B., et al (2020) Evolving treatment patterns and outcomes in older patients ( $\geq 60$  years) with AML: changing everything to change nothing? *Leukemia*.
- Mato, A.R., Riccio, B.E., Qin, L., Heitjan, D.F., Carroll, M., Loren, A., Porter, D.L., Perl, A., Stadtmauer, E., Tsai, D., Gewirtz, A. & Luger, S.M. (2006) A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leukemia and Lymphoma*, **47**, 877–883.
- McGowan, J. V., Chung, R., Maulik, A., Piotrowska, I., Walker, J.M. & Yellon, D.M. (2017) Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **31**, 63–75.
- Megías-Vericat, J.E., Martínez-Cuadrón, D., Sanz, M.Á. & Montesinos, P. (2018) Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. *Annals of Hematology*, **97**, 1115–1153.
- Mohamed, M.O., Lopez-Mattei, J.C., Parwani, P., Iliescu, C.A., Bharadwaj, A., Kim, P.Y., Palaskas, N.L., Rashid, M., Potts, J., Kwok, C.S., Gulati, M., Al Zubaidi, A.M.B. & Mamas, M.A. (2020) Management strategies and clinical outcomes of acute myocardial infarction in leukaemia patients: Nationwide insights from United States hospitalisations. *International Journal of Clinical Practice*, **74**,.
- Montesinos, P., Lorenzo, I., Martín, G., Sanz, J., Pérez-Sirvent, M.L., Martínez, D., Ortí, G., Algarra, L., Martínez, J., Moscardó, F., De La Rubia, J., Jarque, I., Sanz,

- G. & Sanz, M.Á. (2008) Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: Identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*, **93**, 67–74.
- Montesinos, P., Recher, C., Vives, S., Zarzycka, E., Wang, J., Bertani, G., Heuser, M., Calado, R.T., Schuh, A.C., Yeh, S.-P., Daigle, S.R., Hui, J., Pandya, S.S., Gianolio, D.A., de Botton, S. & Döhner, H. (2022) Ivosidenib and Azacitidine in IDH1 -Mutated Acute Myeloid Leukemia . *New England Journal of Medicine*, **386**, 1519–1531.
- Mort, M.K., Sen, J.M., Morris, A.L., DeGregory, K.A., McLoughlin, E.M., Mort, J.F., Dunn, S.P., Abuannadi, M. & Keng, M.K. (2020) Evaluation of cardiomyopathy in acute myeloid leukemia patients treated with anthracyclines. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **26**, 680–687.
- Pai, V.B. & Nahata, M.C. (2000) Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention. *Drug Safety*, **22**, 263–302.
- Papaemmanuil, E., Gerstung, M., Bullinger, L., Gaidzik, V.I., Paschka, P., Roberts, N.D., Potter, N.E., Heuser, M., Thol, F., Bolli, N., Gundem, G., Van Loo, P., Martincorena, I., Ganly, P., Mudie, L., McLaren, S., O'Meara, S., Raine, K., Jones, D.R., Teague, J.W., et al (2016) Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **374**, 2209–2221 Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1516192>.
- Perl, A.E., Martinelli, G., Cortes, J.E., Neubauer, A., Berman, E., Paolini, S., Montesinos, P., Baer, M.R., Larson, R.A., Ustun, C., Fabbiano, F., Erba, H.P., Di Stasi, A., Stuart, R., Olin, R., Kasner, M., Ciceri, F., Chou, W.-C., Podoltsev, N., Recher, C., et al (2019) Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3 -Mutated AML . *New England Journal of Medicine*, **381**, 1728–1740.
- Pudil, R., Mueller, C., Čelutkienė, J., Henriksen, P.A., Lenihan, D., Dent, S., Barac, A., Stanway, S., Moslehi, J., Suter, T.M., Ky, B., Štěrba, M., Cardinale, D., Cohen-Solal, A., Tocchetti, C.G., Farmakis, D., Bergler-Klein, J., Anker, M.S., Von Haehling, S., Belenkov, Y., et al (2020) Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, **22**, 1966–1983.
- Ramos, F., Martinez-Cuadron, D., Serrano, J., Lopez-Pavia, M., Fuertes-Nuñez, M., Bernal, T., Rodriguez-Gutierrez, J.I., Recio, I., Garrido, A., Garcia, D., Sossa, C.L.,

- Gil, C., Varela, R., Martínez-Sánchez, P., Foncillas, M.A., Tormo, M., Cladera, A., Esteves, G., Falantes, J.F., de la Fuente, A., et al (2019) A Predictive Model for Early Death after Frontline Hypomethylating Agents in Elderly Unfit Acute Myeloid Leukemia Patients: Results from the Pethema Group. *Blood*, **134**, 648–648.
- Roboz, G.J., Ritchie, E.K., Carlin, R.F., Samuel, M., Gale, L., Provenzano-Gober, J.L., Curcio, T.J., Feldman, E.J. & Kligfield, P.D. (2014) Prevalence, management, and clinical consequences of QT interval prolongation during treatment with arsenic trioxide. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3723–3728.
- Rodríguez-Veiga, R., Igual, B., Montesinos, P., Tormo, M., Sayas, M.J., Linares, M., Fernández, J.M., Salvador, A., Maceira-González, A., Estornell, J., Calabuig, M., Pedreño, M., Roig, M., Sanz, J., Sanz, G., Carretero, C., Boluda, B., Martínez-Cuadrón, D. & Sanz, M.Á. (2017) Assessment of late cardiomyopathy by magnetic resonance imaging in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Annals of Hematology*, **96**, 1077–1084.
- Shallis, R.M., Wang, R., Davidoff, A., Ma, X. & Zeidan, A.M. (2019) Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews*, **36**, 70–87.
- Slovak, M.L., Kopecky, K.J., Cassileth, P.A., Harrington, D.H., Theil, K.S., Mohamed, A., Paietta, E., Willman, C.L., Head, D.R., Rowe, J.M., Forman, S.J. & Appelbaum, F.R. (2000) Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: A Southwest oncology group/Eastern cooperative oncology group study. *Blood*, **96**, 4075–4083.
- Smith, C.C., Wang, Q., Chin, C.-S., Salerno, S., Damon, L.E., Levis, M.J., Perl, A.E., Travers, K.J., Wang, S., Hunt, J.P., Zarrinkar, P.P., Schadt, E.E., Kasarskis, A., Kuriyan, J. & Shah, N.P. (2012) Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature*, **485**, 260–263.
- Stahl, M., Shallis, R.M., Wei, W., Montesinos, P., Lengline, E., Neukirchen, J., Bhatt, V.R., Sekeres, M.A., Fathi, A.T., König, H., Luger, S., Khan, I., Roboz, G.J., Cluzeau, T., Martínez-Cuadrón, D., Raffoux, E., Germing, U., Umakanthan, J.M., Mukherjee, S., Brunner, A.M., et al (2020) Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. *Leukemia*, **34**, 3149–3160.
- Stone, R.M., Mandrekar, S.J., Sanford, B.L., Laumann, K., Geyer, S., Bloomfield, C.D., Thiede, C., Prior, T.W., Döhner, K., Marcucci, G., Lo-Coco, F., Klisovic, R.B., Wei,

- A., Sierra, J., Sanz, M.A., Brandwein, J.M., de Witte, T., Niederwieser, D., Appelbaum, F.R., Medeiros, B.C., et al (2017) Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation . *New England Journal of Medicine*, **377**, 454–464.
- Swain, S.M., Whaley, F.S. & Ewer, M.S. (2003) Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer*, **97**, 2869–2879.
- Valcárcel, D., Montesinos, P., Sánchez-Ortega, I., Brunet, S., Esteve, J., Martínez-Cuadrón, D., Ribera, J.M., Tormo, M., Bueno, J., Duarte, R., Llorente, A., Torres, J.P., Guardia, R., Sanz, M.A. & Sierra, J. (2012) A scoring system to predict the risk of death during induction with anthracycline plus cytarabine-based chemotherapy in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Cancer*, **118**, 410–417.
- Vardiman, J., S.S.H.C.E.H.N.L.J.E.S.P.S.A.S.H.T.J., Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J. & Vardiman, J.. S.S.H.C.E.H.N.L.J.E.S.P.S.A.S.H.T.J. (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France.
- Walter, R.B. & Estey, E.H. (2020) Selection of initial therapy for newly-diagnosed adult acute myeloid leukemia: Limitations of predictive models. *Blood Reviews*, **44**,.
- Wang, L., Tan, T.C., Halpern, E.F., Neilan, T.G., Francis, S.A., Picard, M.H., Fei, H., Hochberg, E.P., Abramson, J.S., Weyman, A.E., Kuter, I. & Scherrer-Crosbie, M. (2015) Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *American Journal of Cardiology*, **116**, 442–6.
- Yeh, E.T.H. & Bickford, C.L. (2009) Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*, **53**, 2231–2247.
- Zamorano, J.L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., Habib, G., Lenihan, D.J., Lip, G.Y.H., Lyon, A.R., Lopez Fernandez, T., Mohty, D., Piepoli, M.F., Tamargo, J., Torbicki, A., Suter, T.M., Achenbach, S., Agewall, S., Badimon, L., Barón-Esquivias, G., et al (2016) 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*, **37**, 2768–2801.