Resolución Directoral

Nº 061-2015-GR-LL/GRS/IREN NORTE-DE

Trujillo, 15 de Mayo del año 2015.

VISTO:

El Expediente Administrativo N° 003348-2015, que contiene el Acta de Reunión para la Aprobación de Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica, de fecha 12 de marzo del 2015 el Informe N° 081-2015- GRLL-GGR-GRSS-IREN/NORTE-DCC-S-NORM, emitido por el Jefe del Departamento de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN NORTE, mediante el cual se alcanza y solicita la aprobación de las **"VEINTICUATRO GUIAS DE PRACTICA CLINICA DE MEDICINA ONCOLOGICA "**, y:

CONSIDERANDO:

Que, con Ordenanza Regional Nº 021-2006-CR/RLL de fecha 07 de Diciembre del 2006, se crea el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, ante la clara necesidad pública de descentralizar los servicios médicos oncológicos, a fin de detectar y tratar las enfermedades Neoplásicas y desarrollar acciones de Prevención y Promoción de la Salud;

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel Macro Regional Nor Oriental los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencias propias del Instituto;

Que, mediante Ley Nº 27658 –Ley Marco de Modernización de la Gestión del Estado— establece que el proceso de modernización de la gestión del Estado tiene como finalidad fundamental la obtención de mayores niveles de eficiencia, priorizando y optimizando el uso de los recursos públicos a fin de alcanzar un Estado descentralizado y desconcentrado.

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del IREN aprobado con Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL-CR, precisa en el literal k) del Artículo 4º que en coordinación con el INEN se deberá innovar, emitir y difundir permanentemente las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares del manejo en el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Art. 16º del ROF, precisa que el Departamento de Control del Cáncer es el órgano Técnico- Normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, en el ámbito de su influencia, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiologia, de información para la salud, de investigación en oncología y de la docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y

difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológica a nivel Macro Región Nor- Oriental del Perú, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, como es de apreciarse de los documentos de vistos, el Departamento de Control del Cáncer, a través del Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos, mediante Informe Nº 081-2015-GRLL-GGR-GRSS-IRENNORTE-DCC-S/NORM, ha solicitado la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica: Guía de Práctica Clínica Neoplásias Malignas de la Vulva, Guía de Práctica Clínica de Timoma, Carcinoma Timico; Guía de Práctica Clínica de Carcinoma de Cabeza y Cuello; Guía de Práctica Clínica de Cáncer Testicular; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Endometrio 1.2: Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon; Guía de Práctica Clínica de Pulmón a Células no Pequeñas; Guía de Práctica Clínica de Meloma Múltiple; Guía de Práctica Clínica de Mesotelioma Maligno; Guías de Práctica Clínica de Leucemia Meloide Aguda; Guía Práctica Clínica de Troboblastica Gestacional; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Protasta; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Esófago, Guía Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino; Guía de Práctica Clínica de Neoplasias Malignas de Riñón, Excepto de la Pelvis Renal; Guía de Práctica Clínica de Neoplasia Maligna Vejiga Urinaria; Guía de Práctica Clínica de Leucemia Promielocitica Aguda; Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda; Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos; Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico; Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin de Células T, No Especifico (LNH, PTCL, NOS): correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;

Que, según el Informe N° 057-2015-DNCC-DICON/INEN, la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicio Oncológico del INEN, concluye que el IREN Norte, al establecerse como Instituto Hermano del INEN, estaría en la facultad de adoptar las Guías de Práctica Clínica Institucional.

Que, mediante Acta de Reunión de fecha 12 de Marzo del 2015, se acuerda aprobar con Resolución Directoral del IREN Norte las 24 guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Así mismo, cabe señalar que la difusión de las Guías de Práctica Clínica será notificada mediante archivo magnético, en cumplimiento a lo señalado en el numeral 4.1.1 del Artículo 4º del Decreto Supremo Nº 009-2009-MIMAN, sobre Medidas de Ecoeficiencia para el Sector Publico;

En ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783-Ley de Base de la Descentralización, Ley Nº 27867 – Ley Orgánica de Gobiernos Regionales, Ordenanza Regional Nº 008-2011-GR-LL/CR ROF del GORE-LL, de fecha 16 de Setiembre del 2011, que Modifican Organigrama Estructural y Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del Gobierno Regional de La Libertad, Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL/CR que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN NORTE, Resolución Ejecutiva Regional Nº 211-2014-GR-LL-PRE, y con las visaciones correspondientes.

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: APROBAR, Las Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica:

1. Guía de Práctica Clínica Neoplásias Malignas de la Vulva,
2. Guía de Práctica Clínica de Timoma, Carcinoma Timico;
3. Guía de Práctica Clínica de Carcinoma de Cabeza y Cuello;
4. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Testicular;
5. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas;
6. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario;
7. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Endometrio 1.2:
8. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon;
9. Guía de Práctica Clínica de Pulmón a Células no Pequeñas;
10. Guía de Práctica Clínica de Meloma Múltiple;
11. Guía de Práctica Clínica de Mesotelioma Maligno;
12. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Meloide Aguda;
13. Guía de Práctica Clínica de Troboblastica Gestacional;
14. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Protasta;
15. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama;
16. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Esófago,
17. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino;
18. Guía de Práctica Clínica de Neoplasias Malignas de Riñón, Excepto de la Pelvis Renal;
19. Guía de Práctica Clínica de Neoplasia Maligna Vejiga Urinaria;
20. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Promielocitica Aguda;
21. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda;
22. Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos;
23. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico;
24. Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin de Células T, No Especifico (LNH, PTCL, NOS):

ARTICULO SEGUNDO: ENCARGAR, a la Responsable de La Unidad de Informática la publicación de la presente resolución en la página Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte, para conocimiento público.

ARTICULO TERCERO: ENCARGAR, la difusión de la presente Resolución al Servicio de Normatividad y Control del Servicio Oncológico- Departamento de Control de Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral y las Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica, en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese

MAGV
ETA
LMLM

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
IREN NORTE

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
Dr. Mario Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR EJECUTIVO
IREN-NORTE "Dr. Luis Pinillos Ganoza"

Distribución:

Departamento de Cirugía Especializada.	(01)
Departamento de AER y SAD	(01)
Dpto. de Control del Cáncer	(01)
Dpto. de Atención medico Especializada.	(01)
Dpto. de Enfermería	(01)
Servicio de Normatividad	(01)
Unidad de Informática	(01)
Oficina de Asesoría Legal	(01)
Archivo	

INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
"DR. LUIS PINILLOS GANOZA" IREN NORTE

DEPARTAMENTO DE ATENCION MÉDICA ESPECIALIZADA

GUIA DE PRACTICA CLINICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA

TRUJILLO-PERU

2015

M.C. MARCO GALVEZ VILLANUEVA
Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. ROCIO CISNEROS TIPISMANA
Jefe del Departamento de Atención Especializada

M.C. EDUARDO TORRES ARMAS
Jefe del Departamento de Control del Cáncer

LIC. CINTHIA YGLESIAS PELÁEZ
Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

ELABORADO POR:

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

ADOPTADO POR:

1. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Luis Pinillos Ganoza” - IREN NORTE
2. Departamento de Atención Médica Especializada
3. Departamento de Control del Cáncer
4. Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

GUÍA DE PRÁCTICA CLINICA DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

I. NOMBRE Y CÓDIGO

1.1. NOMBRE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

1.2. CODIGO CIE-10

C92 LEUCEMIA MIELOIDE

- C92.0 Leucemia mieloide aguda
- C92.1 Leucemia mieloide crónica
- C92.2 Leucemia mieloide subaguda
- C92.3 Sarcoma mieloide
- C92.4 Leucemia promielocítica aguda
- C92.5 Leucemia mielomonocítica aguda
- C92.7 Otras leucemias mieloides
- C92.9 Leucemia mieloide, sin otra especificación

II. DEFINICIÓN

2.1. DEFINICIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) en la cual predominan los promielocitos anormales. La LPA posee características morfológicas, citogenéticas y moleculares únicas. Esto incluye una coagulopatía potencialmente devastadora con un elevado riesgo de mortalidad.
El primer reporte de LPA fue en Noruega y Francia en 1957, caracterizado por una enfermedad fatal hiperaguda asociada con síndrome hemorrágico.
En 1990 hubo publicaciones que describieron su asociación con la traslocación de los cromosomas 15 y 17.
En 1985 se introdujo el ácido holotransretinoico y en 1994 el trióxido de arsénico.

2.2. ETIOLOGÍA

Traslocación del cromosoma 15q22 y el cromosoma 17q21, la causa es desconocida.

2.3. FISIOPATOLOGÍA

En el 95% hay translocación cromosómica 15:17, esta lleva a la formación de un gen de fusión anormal llamado PML-RAR alfa.
El gen del receptor alfa del ácido retinoico (RAR alfa) es codificado por el brazo largo del cromosoma 17. Este es principalmente expresado en células hematopoyéticas y tiene un rol importante en la regulación de la expresión génica.
En la ausencia de ácido retinoico, el gen del receptor alfa del ácido retinoico es ligado por el factor co-represor nuclear y causa su represión transcripcional. En la presencia de ácido retinoico, los genes son activados y ocurre la diferenciación terminal de los promielocitos.
El gen promielocítico (PML) es codificado por el brazo largo del cromosoma 15 y se piensa que esté envuelto en la apoptosis y la supresión tumoral.

El producto del gen de fusión entre los 2 cromosomas causa que el receptor del ácido retinoico se ligue más fuertemente al factor co-represor nuclear. Por lo tanto, el gen no puede ser activado con las dosis fisiológicas de ácido retinoico.
En aproximadamente el 5% de casos, hay rearreglos alternativos del cromosoma 17q21 con otros genes.
Estos incluyen:

- ZLF (promyelocytic zinc finger) t(11;17)(q23;q21)
- NPM (nucleophosmin) t(5;17)(q35;q12-21)
- NuMa (nuclear mitotic apparatus) t(11;17)(q13;q21)
- STAT5b (17; 17) (q11; q21).

2.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES

- Representa aproximadamente del 5 al 8% de las leucemias mieloides agudas.
- En Estados Unidos representa del 5-15% de las leucemias agudas del adulto.
- Hay 30,800 casos de leucemia aguda y se calcula que aproximadamente 1000 de estos son LPA.

La incidencia
La incidencia anual de LPA en Italia es de aproximadamente 0.6 por millón de personas.

Mortalidad/morbilidad
Aproximadamente 21700 pacientes mueren por leucemia anualmente. No es claro cuántos de estos pacientes mueren de LPA

Raza
Algunos reportes indican mayor incidencia de LPA en hispanos y una incidencia más baja en la raza negra.

Sexo
La incidencia de LPA en igual en varones y mujeres.
Edad
La mediana de edad de inicio de LPA es de 40 años.

III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

3.1. MEDIO AMBIENTE

Un estudio italiano reporta una asociación significativa (OR=4.4, 95% CI=2.0-9.7) en electricistas y una asociación débil en trabajadores de madera (OR=3.2, 95% CI=0.8-10.8).

3.2. ESTILOS DE VIDA

La asociación con alcohol es incierta, aunque no se estudió este subtipo específico de LMA.

3.3. FACTORES HEREDITARIOS (CONSEJO GENÉTICO)

Se considera una enfermedad no hereditaria, aunque hay un reporte aislado de presentación de LPA en 2 miembros de una misma familia.

IV. CUADRO CLÍNICO

4.1. SIGNOS Y SINTOMAS

La mayoría de signos y síntomas de la LPA también son vistos en otros casos de LMA como:
Anemia
Neutropenia
Trombocitopenia
Fatiga
Petequias
Fiebre (asociado a infecciones por neutropenia)
Del 10 al 30% se presentan con leucocitosis
La LPA difiere de las demás LMA en que la mayoría de pacientes presentan coagulopatías, la cual ha sido descrita como Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociada a hiperfibrinolisis.
Es importante tratar la coagulopatías como una emergencia médica. En el 40% de pacientes no tratados, puede ocurrir hemorragia pulmonar y cerebral.
Puede haber déficit neurológico y cefalea si hay compromiso del sistema nervioso central.

4.2. CONDICIONES ASOCIADAS

4.3. COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

- El CID se presenta en el 85% de APL al diagnóstico.
- Se caracteriza por la activación sistémica de la coagulación, que resulta en el depósito de fibrina que lleva a trombos microvasculares en varios órganos y contribuye al síndrome de falla multiorgánica.
- El consumo y posterior agotamiento de las proteínas de la coagulación y las plaquetas puede inducir hemorragia grave.

4.4. EL SÍNDROME ATRA

Se caracteriza por alguno de los siguientes signos y síntomas: fiebre, disnea, hipotensión, dolor óseo, distress respiratorio, infiltrados pulmonares bilaterales, hiperleucocitosis, derrame pleural, derrame pericárdico, ganancia de peso, edemas en miembros inferiores, insuficiencia cardiaca congestiva, fracaso renal oligúrico y fallo multiorgánico. Las manifestaciones más precoces del SATRA suelen ser disnea, crepitantes, fiebre y/o ganancia de peso inexplicada. Aunque el síndrome puede ocurrir sin desarrollo de hiperleucocitosis, existe un mayor riesgo si se produce hiperleucocitosis durante el tratamiento con ATRA. Las causas potenciales del SATRA incluyen la liberación de citoquinas vasoactivas, expresión de moléculas de adhesión por las células neoplásicas mieloides, y migración de las células leucémicas. Debido a la severidad y al pronóstico adverso del síndrome una vez instaurado, la profilaxis y el tratamiento precoz son obligados:
Los pacientes con signos incipientes del síndrome durante el tratamiento con ATRA, iniciar dexametasona IV 10 mg cada 12 horas por lo menos durante tres días y hasta la resolución del mismo.

V. DIAGNÓSTICO

5.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

- Translocación 15-17 en citogenética
- Detección del gen de fusión PML/RAR alfa por PCR
- El fenotipo típico es MPO positivo y CD33 positivo, (HLA)-DR negativo.

5.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Leucemia linfática aguda
- Leucemia mieloide aguda
- Anemia aplásica
- Deficiencia de ácido fólico
- Síndrome Mielodisplásico

VI. EXÁMENES AUXILIARES

6.1. PATOLOGÍA CLÍNICA

- Hemograma completo
- Perfil de coagulación
- Perfil bioquímico
- Perfil renal
- Aspirado de médula ósea (Citomorfología)
- Citometría de flujo (CF)
- Citogenética
- PCR en tiempo real para el gen de fusión PML-RAR alfa

6.2. IMÁGENES

6.3. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

Otras pruebas

- Punción lumbar (Estudio de líquido céfalo-raquídeo) con CF si hay leucocitosis > 1 10mil/ml o síntomas neurológicos

Ecocardiograma (por uso de antraciclínicos)

- Radiografía de tórax
- Ecografía

VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

7.1. CLASIFICACIÓN

La clasificación FAB ha sido reemplazada por la clasificación WHO del 2008, siendo incluido en el grupo de Leucemias Mieloides Agudas con anormalidades genéticas recurrentes.

7.2. CRITERIOS DE RIESGO

Los factores pronósticos fueron identificados en el 2000 por el grupo italiano (GIMENA) y español (PETHEMA) en un análisis multivariado que incluyó 217 pacientes basados en el recuento de leucocitos y plaquetas.
Los riesgos son:

Riesgo bajo
Leucocitos ≤10 x 10^9/L y de plaquetas > 40 x 10^9/L.

Riesgo intermedio
Leucocitos ≤10 x 10^9/L y de plaquetas < 40 x 10^9/L

Riesgo alto
Leucocitos al diagnóstico > 10 x 10^9/L, independientemente del recuento plaquetario.

7.3. PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

La piedra angular para el tratamiento es la administración de ATRA, la cual puede ser combinada con otros agentes, ya sea quimioterapia o trióxido de arsénico entre los diferentes esquemas tenemos el del Consorcio Internacional de LPA, el régimen europeo, el PETHEMA y recientemente se agregó el régimen que combina ATRA con trióxido de arsénico en la inducción.
A continuación se detalla el del consorcio internacional:

El tratamiento consistirá en inducción, consolidación y mantenimiento y se basará en los riesgos.

7.4. RÉGIMEN IC APL (CONSORCIO INTERNACIONAL DE LPA)

7.5. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

CUALQUIER RIESGO
ÁCIDO HOLO TRANS RETINOICO

Se administrará desde el día 1 por vía oral a la dosis de 45 mg/m²/día (redondeando al más próximo múltiplo de 10 por arriba) fraccionado en 2 tomas

El tratamiento con ATRA continuará hasta la obtención de la RC o hasta un máximo de 90 días en caso de persistencia de promielocitos atípicos en la médula ósea.

Daunorubicina, 60 mg/m² los días 2, 4, 6 y 8 de tratamiento por infusión intravenosa (2-5 min).
En pacientes con edad superior a 70 años, se administrarán sólo 3 dosis de daunorubicina (días 2, 4 y 6).

MEDIDAS DE SOPORTE
Dexametasona, 2.5 mg/m²/12h IV los días 1 a 15 a los pacientes con recuentos leucocitarios al diagnóstico superiores a 5x10^9/L o que alcancen esta cifra durante las dos primeras semanas de inducción. En este último caso, la dexametasona se administrará durante dos semanas desde su inicio. No se contempla profilaxis del síndrome ATRA en el resto de pacientes.

Transfusión de concentrados de plaquetas para mantener recuentos por encima de $30x10^9$/L durante los primeros 10 días y concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina superiores a 9 g/dL (5.5 µmol/l). En los pacientes con riesgo muy alto de hemorragia letal (edad > 70 años, hiperleucocitosis > 10 x 10^9L, o creatinina anormal > 1.4 mg/dL o > 140 µmol/l) se transfundirán plaquetas para mantener una cifra superior a 50 x 10^9L.
No se recomienda el uso de heparina ni antifibrinolíticos (ácido ε-aminocapróico o su análogo ácido tranexámico) como profilaxis.

7.6. TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN

Los pacientes que alcancen RC, una vez se haya producido la recuperación hematológica (PMN>1.5x10^9/l y plaquetas >100x10^9/l), recibirán tres ciclos sucesivos de quimioterapia de consolidación con un intervalo mensual si la recuperación hematológica entre ciclos lo permite.
La estrategia terapéutica de consolidación varía en función de los grupos de riesgo de recaída.

7.6.1. PACIENTES CON RIESGO BAJO

PRIMER CICLO DE CONSOLIDACION

Daunorrubicina, 25 mg/m²/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2, 3, 4.
ATRA, 45 mg/m²/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas.

SEGUNDO CICLO DE CONSOLIDACION

Mitoxantrona, 10 mg/m²/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2, 3.
ATRA, 45 mg/m²/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas.

TERCER CICLO DE CONSOLIDACION

Daunorrubicina, 60 mg/m²/d en infusión intravenosa (2-5 min) sólo el día 1.
ATRA, 45 mg/m²/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas.

7.6.2. PACIENTES CON RIESGO INTERMEDIO

PRIMER CICLO DE CONSOLIDACIÓN

Daunorrubicina, 35 mg/m²/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2, 3 y 4.

ATRA, 45 mg/m²/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas.

SEGUNDO CICLO DE CONSOLIDACIÓN

Mitoxantrona, 10 mg/m²/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2 y 3.
ATRA, 45 mg/m²/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas.

TERCER CICLO DE CONSOLIDACIÓN

Daunorubicina, 60 mg/m²/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1 y 2.
ATRA, 45 mg/m²/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas.

7.6.3. PACIENTES DE RIESGO ALTO < 60 AÑOS.

PRIMER CICLO DE CONSOLIDACIÓN

Daunorrubicina, 25 mg/m²/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2, 3 y 4.
Ara-C, 1000 mg/m²/d en perfusión intravenosa continua (6 horas) los días 1, 2, 3 y 4.
ATRA, 45 mg/m²/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas.

SEGUNDO CICLO DE CONSOLIDACIÓN

Mitoxantrona, 10 mg/m²/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2, 3, 4 y 5.
ATRA, 45 mg/m²/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas.

TERCER CICLO DE CONSOLIDACIÓN

Daunorrubicina, 60 mg/m²/d en infusión intravenosa (2-5 min) el día 1.
Ara-C, 150 mg/m²/8 h en inyección subcutánea los días 1, 2, 3 y 4.
ATRA, 45 mg/m²/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas.

7.6.4. PACIENTES DE RIESGO ALTO ≥ 60 AÑOS.

Estos pacientes serán tratados como los pacientes de riesgo intermedio

7.7. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

- **Mercaptopurina** (6-MP), 50 mg/m²/día vía oral, comenzando un mes después de la recuperación hematológica tras la última consolidación. Las dosis en cualquier caso se ajustarán en controles sucesivos. El tratamiento de mantenimiento deberá continuarse durante dos años.

- **Metotrexate** (MTX), 15 mg/m²/semanal por vía intramuscular, comenzando un mes después de la recuperación hematológica tras la última consolidación. Cabe la posibilidad de administrar la misma dosis de MTX por vía oral (comprimidos de 2,5 mg) en lugar de intramuscular. El tratamiento de mantenimiento deberá continuarse durante dos años.
- **ATRA**, 45 mg/m²/día vía oral, durante 15 días cada tres meses hasta completar un período de 2 años. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas. El primer curso de mantenimiento con ATRA se comenzará 3 meses después de finalizar la tercera consolidación. Durante los días de administración de ATRA se interrumpirá el tratamiento con MTX y 6-MP.

7.8. RÉGIMEN EUROPEO

Daunorrubicina 60 mg/m^2/d EV en 15-30 min por 3d más **citarabina mg** /m^2/day EV en infusión continua de 24h en los días 1-7 más **ATRA** 45 mg/m^2/d) dividido en 2 dosis (ATRA se empieza en el día 1)

7.9. INDUCCIÓN

Para pacientes con alto riesgo la evidencia favorece el régimen europero porque incluye Citarabina.

7.10. CONSOLIDACIÓN

PRIMER CICLO

- Daunorrubicina 60 mg/m^2/d EV como infusión de 15-30min en los día 1-3 más Citarabina 200 mg/m^2/d EV en infusión de 24h en los días 1-7

SEGUNDO CICLO

- Daunorubicina 45 mg/m^2/d EV en infusión de 15-30min en los días 1-3 más Citarabina 1 g/m^2 cada 12h en los días 1-4.

ATRA

- será administrado concurrentemente con los ciclos antes mencionados: ATRA 45 mg/m^2/d divide en 2 dosis por 15d cada ciclo de 4 semanas de quimioterapia (especialmente para pacientes de riesgo intermedio y alto)

7.11. MANTENIMIENTO

Regímenes recomendados incluyen ATRA 45 mg/m^2/d por 15d cada 3 meses más 6-MP 60 mg/m^2/d VO más Metotrexate 20 mg/m^2 VO semanalmente; administrado por 2 años.

7.12. RÉGIMEN PETHEMA

- Idarrubicina12 mg/m^2 EV bolo en los días 2, 4, 6, and 8 (mantener la 8va dosis en pacientes > 70a) más ATRA 45 mg/m^2/d dividido en 2 (ATRA se empieza en el día 1)

7.13. INDUCCIÓN

7.14. CONSOLIDACIÓN

- Primer ciclo: Idarubicin 5 mg/m^2 EV bolo en los días 1-4
- Segundo ciclo: Mitoxantrona 10 mg/m^2 EV bolo en los días 1-3.
- Tercer ciclo: Idarrubicina 12 mg/m^2 EV bolo por 1 dosis
- ATRA será administrado concurrentemente con los ciclos ya mencionados

- ATRA 45 mg/m^2/d dividido en 2 dosis por 15d con cada ciclo de quimioterapia de 4 semanas (especialmente para pacientes de riesgo intermedio y alto).
- Regímenes recomendados incluyen ATRA 45 mg/m^2/d por 15d cada 3 meses más 6-MP 60 mg/m^2/d VO más Metotrexate 20 mg/m^2 VO semanalmente; administrado por 2 años.

7.15. MANTENIMIENTO

7.16. ESTUDIO ATRA - TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

El estudio en el que comparan ATRA-trióxido de arsénico vs ATRA quimioterapia se basó en el siguiente esquema:

Trióxido de arsénico 0.15 mg/kg/d EV hasta que ocurra remisión en médula ósea (inducción máxima, 60 dosis) más ATRA 45 mg/m^2/d dividida en 2 dosis.

7.17. INDUCCIÓN

Trióxido de arsénico 0.15 mg/kg/d EV por 5d (L-V) por semana cada 2 meses por 4 ciclos más ATRA 45 mg/m^2/d VO dividido en 2 dosis por 2 semanas por mes por 7 ciclos.

En los esquemas que utilizan ATRA asociado a quimioterapia para la inducción se reportan tasas de remisión completa en 90 al 95%, siendo similar en ATRA + Daunorrubicina + Ara-C con Idarrubicina. [17]
Puede haber maduración retardada con persistencia de blastos hasta los 40 a 50 días de iniciado el tratamiento, sin embargo se deberá continuar ATRA.

7.18. MANTENIMIENTO

En el esquema que utiliza ATRA + trióxido de arsénico en la inducción (estudio randomizado fase 3) se reportó 100% de respuesta completa, sin embargo sólo se evaluó pacientes con riesgo bajo e intermedio. [20]
Si no utilizó Trióxido de arsénico en la inducción se utilizará este esquema como tratamiento de rescate [21], una vez alcanzada respuesta completa molecular deberá tener trasplante autólogo de Progenitores Hematopoyéticos [22], de persistir positivo deberá tener trasplante alogénico de donante HLA compatible si lo tuviera. [23]

Si se utilizó el esquema con trióxido de arsénico como inducción se valorará ensayo clínico, esquema Europeo o tratamiento de soporte.

La quimioterapia intratecal profiláctica, es controvertida incluso en los de alto riesgo.

7.19. TRATAMIENTO DE RESCATE

- Remisión completa (RC)
  - RC morfológica-Pacientes independientes de transfusiones
  - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >1000/mcL
  - Plaquetas ≥100 000/mcL
  - No evidencia residual de enfermedad extramedular

➢ RC citogenética- citogenética normal (en aquellos con citogenética anormal previa)
➢ RC molecular - estudios moleculares negativos

- Remisión parcial

➢ Disminución de al menos 50% en el porcentaje de blastos a 5% a 25% en el AMO y la normalización del recuento sanguíneo, como se nota arriba.

7.20. CRITERIOS DE RESPUESTA

FRACASO TERAPÉUTICO

RESISTENCIA

Una diferenciación terminal de los blastos o promielocitos atípicos puede requerir hasta 40-50 días de tratamiento con ATRA.

RECAÍDA

La recaída tras alcanzar remisión completa se define como:
Recaída hematológica: > 20% de blastos/promielocitos atípicos en un único examen de médula ósea o > 5% de blastos/promielocitos atípicos en dos exámenes de médula ósea separados por una semana. Deberá confirmarse el diagnóstico genético de la recaída.

RECAÍDA EXTRAMEDULAR

Se requiere documentación de infiltración leucémica en piel, líquido cefalorraquídeo u otro lugar. Deberá confirmarse el diagnóstico genético de la recaída.

RECAÍDA MOLECULAR

Reaparición de dos PCR positivas, en dos muestras de médula ósea consecutivas en cualquier momento una vez finalizada la consolidación. Una PCR positiva se define como la reaparición de la banda específica del reordenamiento PML/RARα visualizada al diagnóstico en un gel de bromuro de etidio, usando una técnica de RT-PCR con una sensibilidad de 10-4. Un PML/RARα positivo por RT-PCR al finalizar la consolidación (persistencia molecular) y en cualquier momento del seguimiento (recaída molecular) debe siempre ser confirmada en una nueva muestra tomada en las 2 semanas siguientes.

VIII. COMPLICACIONES

8.1. CEFALEA

Ocurre a las horas de la toma de ATRA, es el efecto adverso más frecuente. Difiere con el asociado al pseudotumor cerebri en que suele ser transitorio, de intensidad moderada, y frecuentemente controlado con anlagésicos de primera línea. Se suele desarrollar tolerancia con el tratamiento continuado de ATRA.

8.2. BASOFILIA /HIPERHISTAMINEMIA

Es un efecto adverso raro. La severidad de los síntomas depende de los niveles plasmáticos de histamina. Los síntomas severos incluyen taquicardia, shock por vasodilatación, y úlcera gástrica y duodenal.

8.3. PSEUDOTUMOR CEREBI

También conocido como hipertensión endocraneal benigna. Se caracteriza por síntomas de hipertensión endocraneal sin evidencia de meningitis o lesiones ocupantes

de espacio. Los síntomas incluyen cefalea severa, náuseas y vómitos, papiledema, hemorragias retinianas, alteraciones visuales (pérdida intermitente de visión), oftalmoplejia. Los síntomas suelen instaurarse a los 3-17 días del inicio de ATRA. El *pseudotumor cerebri* es más frecuente en niños, quizá por la mayor sensibilidad de su sistema nervioso central a los efectos del ATRA. La causa y el apropiado manejo del *pseudotumor cerebri* no están aún establecidos. Analgesia con mórficos (ej, codeina, mofina) o la interrupción temporal de ATRA en los casos no respondedores, puede ayudar a mejorar la cefalea, náuseas y vómitos. Diuréticos (acetazolamida, furosemida) o la realización de punción lumbar pueden reducir la presión del líquido cefalorraquídeo, para mantenerla por debajo de 15 mm H2O.

8.4. EL SÍNDROME DE SWEET

Es una reacción inflamatoria con infiltración de neutrófilos de la piel. Los síntomas incluyen fiebre, eritema cutáneo en placas sobre elevadas bien delimitadas y dolorosas, sobre todo en miembros inferiores y tronco, con afectación muscular (miositis, fascitis). El inicio de los síntomas ocurre a los 7-34 días del inicio de ATRA. Su causa es desconocida y suele responder en las primeras 48 horas tras el inicio de cortico terapia.

IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

NO APLICA

X. SEGUIMIENTO

10.1. MONOTORIZACION CLINICA Y ANALÍTICA

Pruebas & Exploraciones	Pre-Tto	Inducción	Antes de Cada Ciclo de Consolidación			Durante Cada Ciclo de Consolidación			Antes y Durante Mantenimiento	Seguimiento*
			C1	C2	C3	C1	C2	C3		
Historia/Examen físico	X	Diario	X	X	X	Sem	Sem	Sem	Mensual	X
Altura/Peso/Sup. Corporal	X	Diario	X	X	X	Sem	Sem	Sem		X
Performance status**	X		X	X	X	Sem	Sem	Sem	Mensual	X
Test de embarazo***	X									
Recuentos sanguíneos	X	3x/Sem+	X	X	X	Sem	Sem	Sem	Mensual	X
Tiempo de protrombina, TTPA, T. trombina, Fibrinógeno, PDF o PDX o D dímeros	X	3x/Sem+								
Bioquímica sérica: Glucosa, Creatinina, Ácido úrico, Bilirrubina, Fosfatasa alcalina, LDH, TOG, TPG, electrolitos, Calcio, Fósforo	X	3x/ Sem+	X	X	X	Sem	Sem	Sem	Mensual	SIC
Colesterol, Triglicéridos, Proteínas Totales, y Albúmina	X	Semanal	X	X	X				Mensual	
FEVI (Ecocardiografía o MUGA)	X		X						A	A
Aspirado Médula Ósea	X	B	X					D	X	X
Cariotipo	X	C								

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIRECCIÓN DE MEDICINA INEN
DIRECCIÓN DE CONTROL DE CALIDAD V°B° INEN
Dirección de Calidad y Control Asistencial de Servicios de Diagnóstico V°B° INEN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Departamento de Oncología Médica V°B° INEN

RT-PCR	X	C						D	E	E
Inmunofenotipo	X									

Cada dos meses durante 2 años, después cada 3 meses durante 1 año, posteriormente cada 6 meses durante 2 años y finalmente cuando esté indicado por alteraciones en los recuentos hemoperiféricos.

** Sistema de la OMS (WHO)

*** En mujeres con potencial reproductivo (edad fértil)

+ Diariamente durante las primeras 1-2 semanas

X Debe hacerse

A Antes del mantenimiento. Después repetir anualmente durante 10 años.

B El primer aspirado de médula ósea debe realizarse cuando hayan claros signos de recuperación hemopoyética en los recuentos de sangre periférica y se cumplan criterios de RC, pero nunca antes de 30 días desde finalizada la quimioterapia.

Se repetirán hasta que se cumplan criterios de RC en médula ósea. Los aspirados de médula ósea realizados precozmente típicamente suelen mostrar un patrón hipercelular que refleja la diferenciación celular inducida por ATRA. Este hallazgo puede llevar a una interpretación errónea de resistencia

En algunos pacientes que muestran una maduración retardada y/o persistencia de promielocitos atípicos. Estos rasgos citomorfológicos, que ocasionalmente se detectan varias semanas tras el inicio del tratamiento (hasta 40-50 días) no deben conducir a cambios en el tratamiento programado. El tratamiento debe continuar hasta la diferenciación terminal de los blastos y la obtención de RC que invariablemente ocurre

en todos los pacientes con LPA genéticamente documentada que sobrevive a una inducción basada en ATRA.

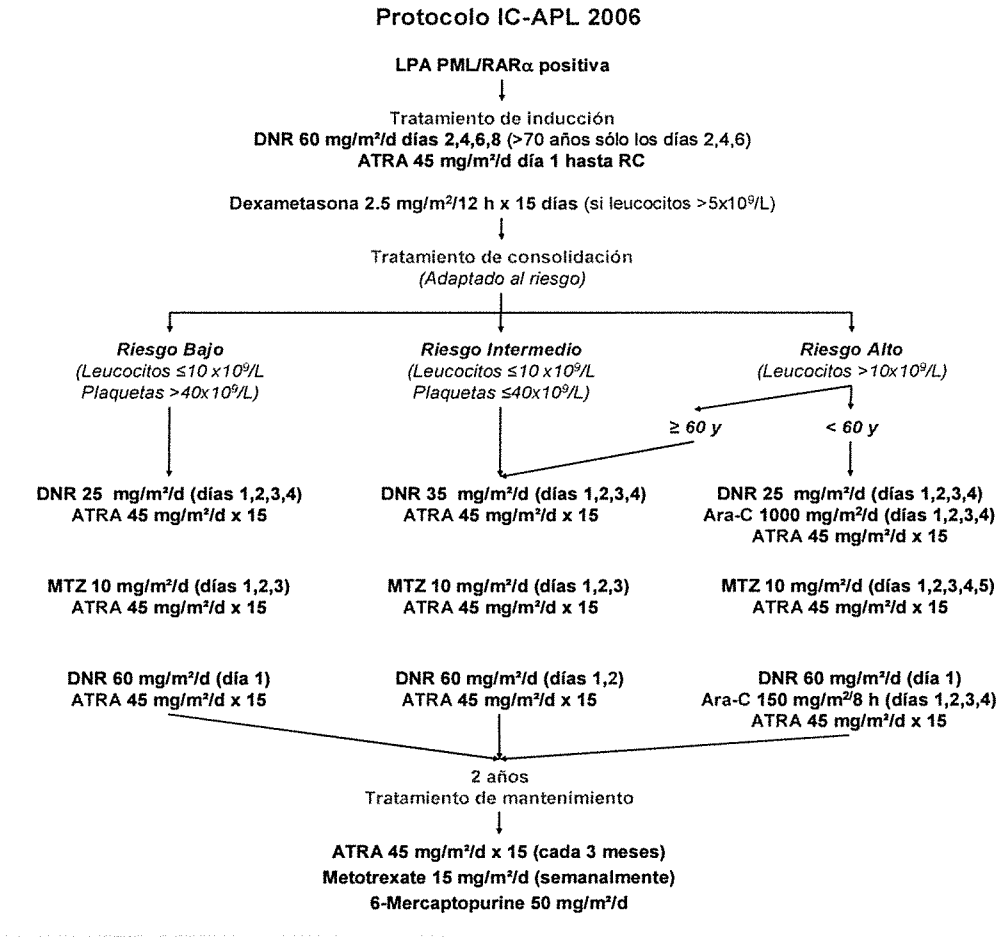
C Una evaluación molecular y citogenética precoz también puede llevar a una interpretación errónea, además de no ser informativa con respecto al ulterior curso clínico. La evaluación precoz de EMR tras una inducción basada en ATRA debería formar solamente parte de estudios investigacionales y los clínicos deben abstenerse de tomar decisiones terapéuticas basadas en estos resultados.

D Al final de tercer ciclo de consolidación.

E Sólo para los pacientes de riesgo alto: cada 2 meses el primer semestre, después cada 3 meses durante 2 años y finalmente cada 6 meses durante 2 años.

SIC Según indicación clínica.

XI. FLUXOGRAMA/ALGORITMO



Nota: En pacientes con edad <20 años, la dosis de ATRA será reducida a 25 mg/m²/día fraccionada en 2 tomas.
LPA = leucemia promielocítica aguda; ATRA = all-*trans* retinoic acid; DNR = daunorubicina; MTZ = mitoxantrone; Ara-C = Citarabina

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernard J. History of promyelocytic leukaemia. *Leukemia*. 1994;8 suppl 2:S1-5.
2. Jurcic JG, Soignet SL, Maslak AP. Diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Curr Oncol Rep*. Sep 2007;9(5):337-44.
3. Cao Y, Yuan R, Wang Y, Chen R, Huang M, Zhou J. A New Chromosome Translocation t(7;16)(q31,q22) Change during an Acute Promyelocytic Leukemia Relapse. *Cytogenet Genome Res*. May 4 2013.
4. Vahdat L, Maslak P, Miller WH Jr, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood*. Dec 1 1994;84(11):3843-9.
5. Ribeiro RC, Rego E. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;162-8.

6. , Stazi A, Cotichini R, Allione B, Cerri R, Di Bona E, Nosari AM, Acute promyelocytic leukaemia: epidemiology and risk factors. A report of the GIMEMA Italian archive of adult acute leukaemia. GIMEMA Cooperative Group. Eur J Haematol. 1998 Nov;61(5):327-32.
7. Pogoda JM, Preston-Martin S, Nichols PW, et al. Smoking and Risk of Acute Myeloid Leukemia: Results from a Los Angeles County Case-Control Study. Am. J. Epidemiol.-2002-Pogoda-546-53.
8. Gorini G, Stagnaro E, Fontana V, Miligi L, Ramazzotti V, Nanni O. Alcohol consumption and risk of leukemia: A multicenter case-control study. Leuk Res. 2007 Mar; 31(3):379-86.
9. Thomas X. Correspondence: Is there any genetic susceptibility to acute promyelocytic leukemia? December 2000, Volume 14, Number 12, Pages 2324-2326.
10. McCraw B, Lyon DE. Diagnosing Disseminated Intravascular Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemi. Clin J Oncol Nurs. 2008;12(5):717-720.
11. Vincent JL, De Backer D. Does disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure?. *Crit Care Clin*. Jul 2005;21(3):469-77.
12. Rogers JE, Yang D. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. J Oncol Pharm Pract. 2012 Mar;18(1):109-14.
13. Grimwade D, Gorman P, Duprez E, et al. Characterization of cryptic rearrangements and variant translocations in acute promyelocytic leukemia. Blood. 1997;90:4876-4885
14. Van Dongen JJM, Macintyre EA, Gabert J, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disesase. Leukemia 1999; 13, 1901-1928.
15. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. 2008.
16. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. Aug 15 2000;96(4):1247-53
17. Rego EM, Kim HT,Ruiz-Arguelles GJ et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. (Blood. 2013; 121(11):1935-1943).
18. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*. Aug 15 1999;94(4):1192-200.
19. Sanz MA, Martín G, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. Feb 15 2004;103(4):1237-43.
20. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. N Engl J Med 2013; 369:111-21.
21. de Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia*. Jan 2006;20(1):35-41.
22. Grimwade D, Howe K, Langabeer S, et al. Minimal residual disease detection in acute promyelocytic leukemia by reverse-transcriptase PCR: evaluation of

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIRECCIÓN DE MEDICINA INEN
DIRECCIÓN DE CONTROL DE CALIDAD V°B° INEN
Departamento de Oncología Médica V°B° INEN

PML-RAR alpha and RAR alpha-PML assessment in patients who ultimately relapse. *Leukemia.* Jan 1996;10(1):61-6.

23. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol.* Jan 1 2005;23(1):120-6.
24. Montesinos P, Díaz-Mediavilla J, Debén G, et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. Haematologica. 2009 Sep;94(9):1242-9.
25. Cheson BD, Bennett JM, Kopechy KJ, et al. 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. J Clin Oncol 2003; 21 (24): 4642-4649.
26. Gillis JC, Goa KL. Tretinoin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use in the management of acute promyelocy tic leukaemia. Drugs 1995;50(5):897-923.
27. Shimamoto Y, Suga K, Yamaguchi M, et al. Prophylaxis of symptoms of hyperhistaminemia after the treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. Acta Haematol 1994;92(2):109-112.
28. Visani G, Manfroi S, Tosi P, et al. All-trans-retinoic acid and pseudotumor cerebri. Leuk Lymphoma 1996;23(5-6):437-442.
29. Christ E, Linka A, Jacky E, et al. Sweet's syndrome involoving the musculoskeletal system during treatment of promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. Leukemia 1996;10(4):731-734.