

*Herramienta técnica
de diagnóstico y tratamiento de la*

leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda

en adultos



CUENTA DE ALTO COSTO
Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

Herramienta técnica de diagnóstico y tratamiento

Leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en adultos

CUENTA DE ALTO COSTO

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo



CUENTA DE ALTO COSTO
Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

Seguimos
sumando
esfuerzos

Grupo desarrollador

Lizbeth Acuña Merchán

Directora Ejecutiva
Cuenta de Alto Costo

Luis Alberto Soler Vanoy

Coordinador de Gestión del Riesgo
Cuenta de Alto Costo

Ángela Viviana Pérez Gómez

Coordinadora de gestión del Conocimiento
Cuenta de Alto Costo

María Teresa Daza Fonseca

Coordinadora de Auditoría
Cuenta de Alto Costo

Fernando Valderrama

Coordinador de gestión de la tecnología
Cuenta de Alto Costo

Paula Ximena Ramírez Barbosa

Especialista en analítica
Cuenta de Alto Costo

Omaira Valencia Estupiñán

Especialista en analítica
Cuenta de Alto Costo

Revisión técnica

Jaime González

Médico internista, hematólogo y oncólogo clínico
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología



PRESENTACIÓN

La Cuenta de Alto Costo (CAC) en cumplimiento de las actividades misionales asignadas, ha realizado durante el año 2017 varios talleres de gestión del riesgo que han tenido como tema principal el diagnóstico y tratamiento adecuado de los tipos de cáncer más frecuentes en nuestro país.

Dada la complejidad que puede representar para los diferentes equipos de salud encargados del seguimiento de la cohorte de personas con este tipo de patologías, la CAC con el apoyo de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP), ha realizado las presentes Herramientas Técnicas para el Diagnóstico de Cáncer, en las cuales de una forma sencilla y esquemática se suministra información clave frente al proceso de abordaje diagnóstico desde el punto de vista clínico, imagenológico y paraclínico, para lograr establecer un diagnóstico adecuado y oportuno junto con un estudio de extensión que permita estadiar el tumor y de acuerdo a esto generar un plan de intervención terapéutico acorde a las necesidades y deseos de la persona.

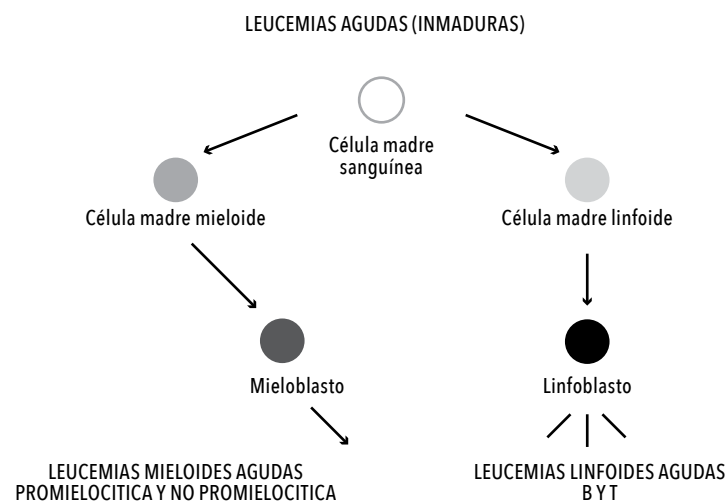
Como otra herramienta que complementa esta inicial, la CAC generó las Herramientas Técnicas para el Tratamiento del Cáncer, en las cuales se presentan las opciones terapéuticas disponibles en nuestro país de manera tal que las personas que lideran el seguimiento de las cohortes puedan identificar la importancia de los esquemas allí descritos, las dosis y la frecuencia de administración recomendada, junto con las referencias bibliográficas necesarias en caso de querer ampliar algún tópico y la información reportada a la CAC relacionada con los esquemas de tratamiento.

Esperamos con estas Herramientas Técnicas y con las actividades promovidas y realizadas por la CAC en diferentes espacios, articular los actores para lograr impactar positivamente en los resultados en salud de la población.

DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS EN ADULTOS

El cuadro clínico en leucemia aguda se manifiesta por dos situaciones especiales: la primera es la invasión a los tejidos de las células tumorales leucémicas y la segunda es por fracaso de la hematopoyesis normal secundaria a la invasión de la médula ósea.

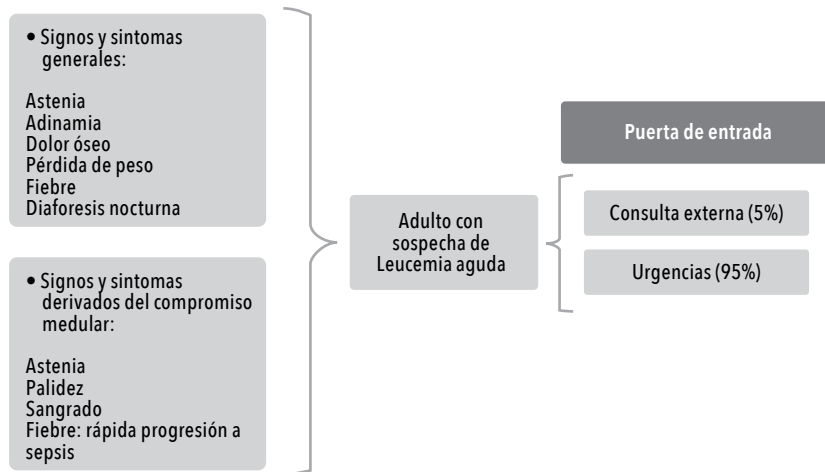
Figura 1



Generalmente la leucemia aguda es sintomática, por lo cual, en la mayoría de los casos la puerta de entrada es el servicio de urgencias.



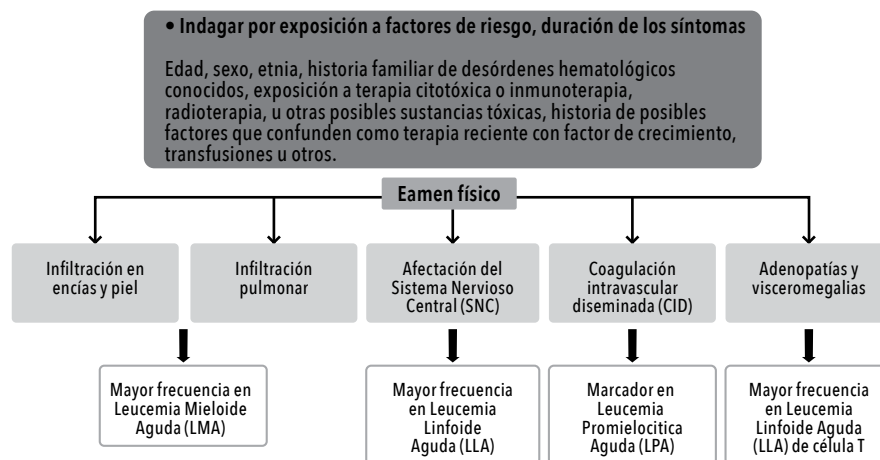
Figura 2



Hallazgos clínicos

Existen algunos hallazgos clínicos característicos de algunos subtipos de leucemias agudas:

Figura 3



Hallazgos paraclínicos

El hemograma generalmente sugiere el diagnóstico, por tanto, cualquier paciente con los síntomas o signos previamente enunciados, debe tener, de manera prioritaria, un hemograma y frotis de sangre periférica (1-4). (Ver figura 4)

La OMS ha definido las neoplasias hematológicas de acuerdo con su morfología, histoquímica, inmunofenotipo, genética y biología molecular, por lo cual, las pruebas morfológicas de inmunofenotipo y citogenéticas son obligatorias.

El estudio completo de médula ósea comprende dos procedimientos que usualmente se realizan en el mismo acto quirúrgico pero que en algunas oportunidades, por diferentes situaciones, se hacen en momentos diferentes (5,4).



Figura 4

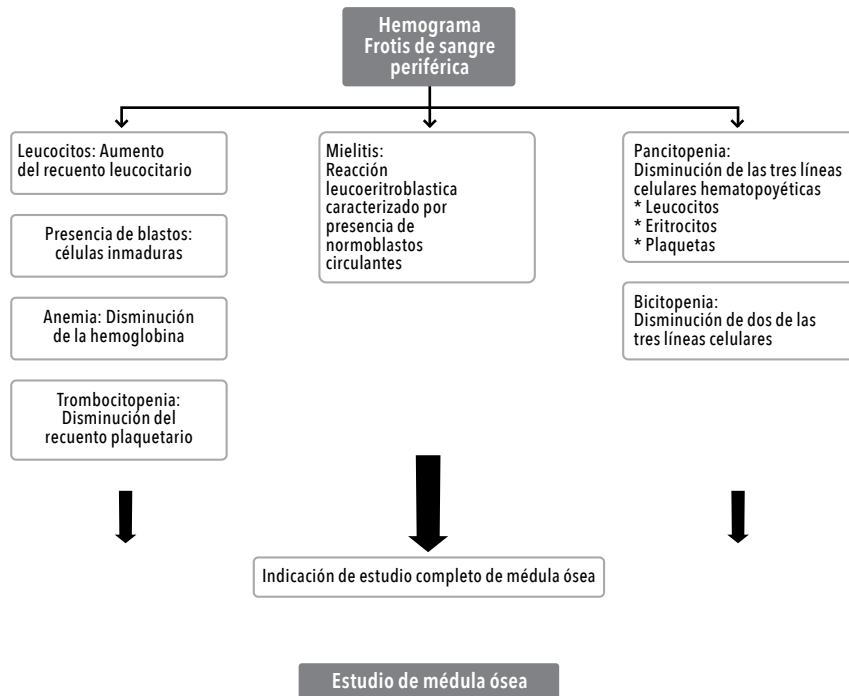


Figura 5

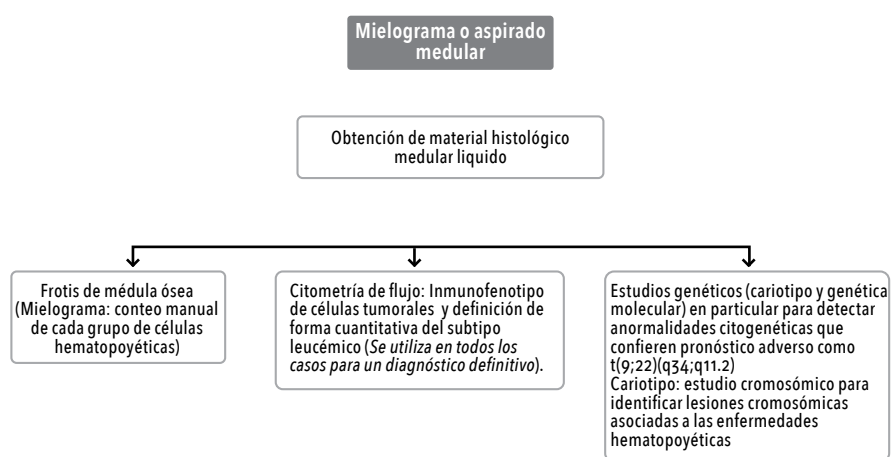
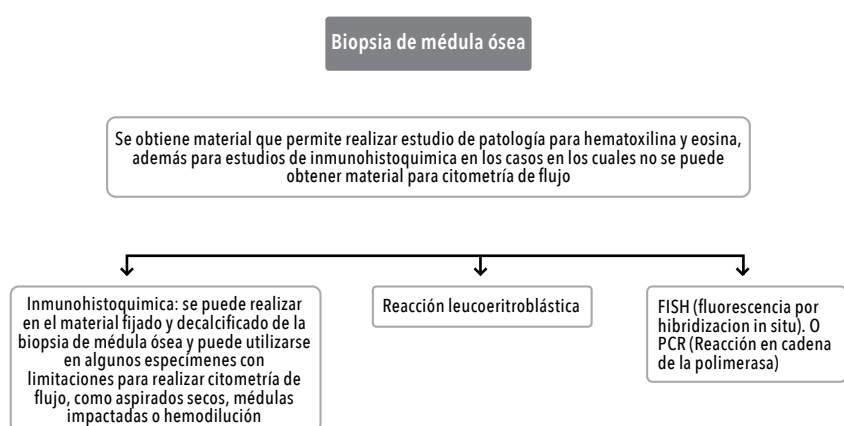


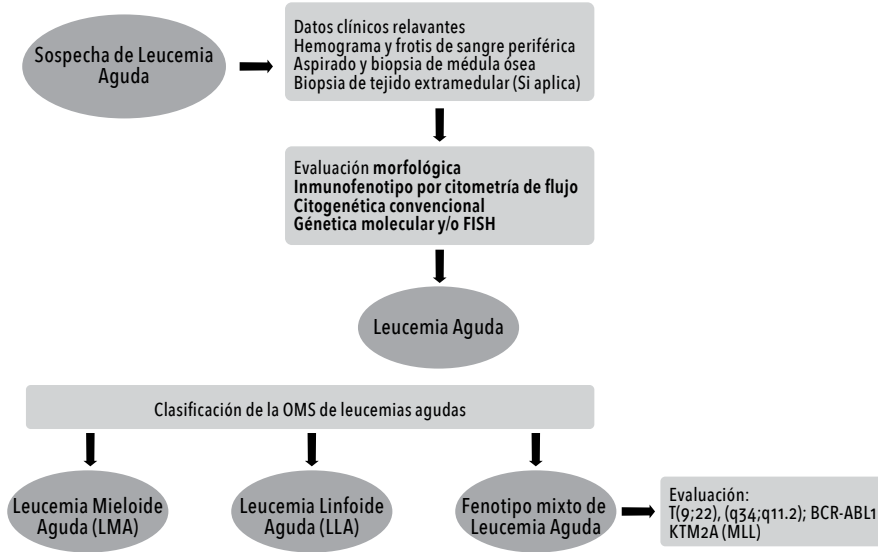
Figura 6





Flujograma para el diagnóstico de leucemias agudas

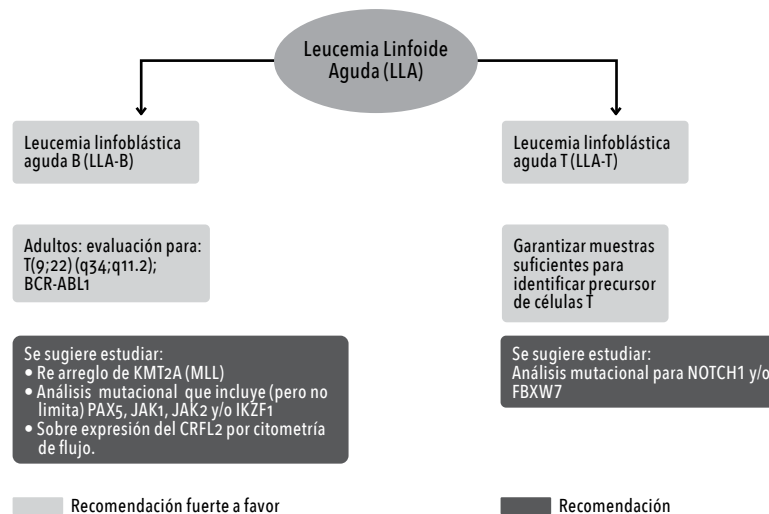
Figura 7



Adaptado de: Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia, A Pocket Guide for the Clinician, 2017

Flujograma para diagnóstico de la LLA

Figura 8

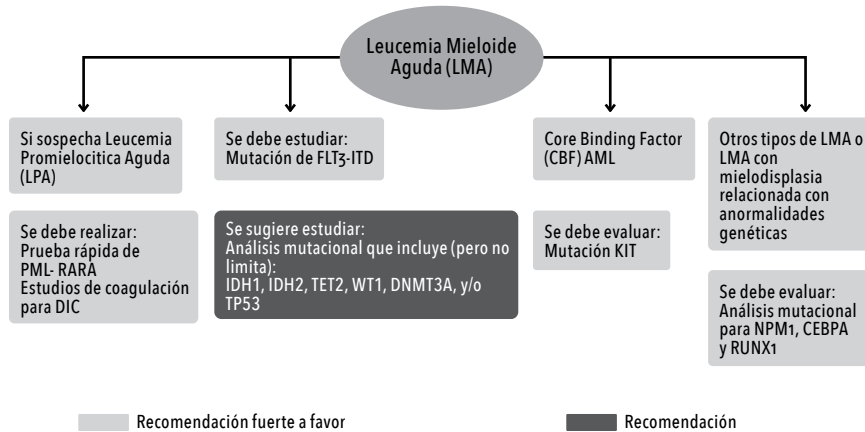


Adaptado de: Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia, A Pocket Guide for the Clinician, 2017



Flujograma para diagnóstico de la LMA

Figura 9



Adaptado de: Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia, A Pocket Guide for the Clinician, 2017

TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS EN ADULTOS

Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en adultos

La leucemia linfocítica aguda (LLA) en adultos es considerada una enfermedad compleja con varias aristas en su interior, ya que existe un grupo de enfermedades relacionadas, donde los pacientes tienen diferentes subtipos de LLA, y por ende, pueden tener diferentes pronósticos y respuestas al tratamiento (6).

La Guía de Práctica Clínica recomienda que para los pacientes jóvenes (entre 18 a 21 años) se sigan los protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica, esto con el objetivo de mejorar las tasas de remisión completa y la supervivencia global y libre de evento (4).

El tratamiento de LLA actualmente tiene como objetivo controlar la médula ósea y la enfermedad sistémica, así como el tratamiento (o prevención) de enfermedad en el sistema nervioso central. La piedra angular de esta estrategia es la quimioterapia combinada, administrada sistemáticamente con tratamiento preventivo al SNC. La profilaxis del SNC se logra con quimioterapia (intratecal o dosis elevada sistémica) y, en algunos casos muy específicos con radioterapia craneal (7). El ideal del tratamiento es utilizar un esquema que logre la inducción de remisión en la mayoría de los pacientes, que erradique la enfermedad mínima residual y prevenga la recaída en sitios extra-medulares como sistema nervioso central y testículo y que tenga una toxicidad hematológica y no hematológica que lleve al mínimo la mortalidad asociada al tratamiento (4).

El tratamiento de LLA en adultos suele diferenciarse según la edad, en menores y mayores de 60 años de edad.

Tratamiento de primera línea en pacientes menores de 60 años

El tratamiento de primera línea en pacientes menores de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA debe basarse en la experiencia que tenga el centro de referencia en hematología. Los esquemas que más se han utilizado y con mayor experiencia en Colombia son los siguientes: Hyper-CVAD, GRAALL-2003, MRC UKALL XII/ECOG E2993; GMALL y PETHEMA. En los estudios realizados, los resultados reportados en referencia a las tasas de remisión, supervivencia y mortalidad asociada al tratamiento son similares en todos estos esquemas, por lo cual no se ha definido un único protocolo de quimioterapia para esta población (4).



GRAALL 2003	
Fase	Medicamentos
Prefase	Prednisona
	Metotrexato
Inducción	Prednisona
	Daunorrubicina
	Vincristina
	L-asparaginasa
	Ciclofosfamida
	Filgastrim
Rescate	Idarrubicina
	Citarabina
	Filgastrim
Bloques de consolidación	
Bloque 1,4,7	Citarabina
	Dexametasona
	L-asparaginasa
	Filgastrim
Bloques 2,5,8	Metotrexato
	Leucovorina
	Vincristina
	L-asparaginasa
	6-Mercaptopurina
	Filgastrim
Bloques 3,6,9	Ciclofosfamida
	Etopósido
	Metotrexato
	Filgastrim
Intensificación tardía (Entre bloques de consolidación 6 y 7)	
Pacientes con RC después de inducción	Prednisona
	Vincristina
	Daunorrubicina
	L-asparaginasa
	Ciclofosfamida
	Filgastrim
Pacientes con RC después de rescate	Idarrubicina
	Citarabina
	Filgastrim
Mantenimiento	Prednisona
	Vincristina



	Metotrexato
	Mercaptopurina
Tratamiento SNC	
Profilaxis	
Triple IT	Metotrexato
	Citarabina
	Metilprednisolona
Irradiación craneal 18 Gy	
Pacientes con compromiso SNC	
Triple IT	
Irradiación craneal 15 Gy y 24 Gy	

RC: remisión completa.

PETHEMA	
Fase	Medicamentos
Inducción estándar	Vincristina
	Daunorrubicina
	Prednisona
Inducción intensiva	Vincristina
	Daunorrubicina
	Prednisona
	Mitoxantrona
	Citarabina
Profilaxis SNC	Metotrexato
	Citarabina
	Hidrocortisona
Consolidación temprana 1	Vincristina
	Prednisona
	Metotrexato
	Citarabina
	L-asparaginasa
	Mercaptopurina
Consolidación temprana 2	Vincristina
	Prednisona
	Metotrexato
	Ciclofosfamida
	L-asparaginasa
	Mitoxantrona
Consolidación temprana 3	Dexametasona
	Citarabina
	Tenipósido



	L-asparaginasa
Consolidación tardía 1	Vincristina
	Dexametasona
	Metotrexato
	Citarabina
	L-asparaginasa
	Mercaptopurina
Consolidación tardía 2	Vincristina
	Dexametasona
	Metotrexato
	Ciclofosfamida
	L-asparaginasa
Consolidación tardía 3	Mitoxantrona
	Dexametasona
	Citarabina
	Tenipósido
	L-asparaginasa
Mantenimiento	Mercaptopurina
	Metotrexato

Hyper CVAD	
Fase	Medicamentos
Ciclos 1,3,5,7	Ciclofosfamida
	Vincristina
	Doxorrubicina
	Dexametasona
Ciclos 2,4,6,8	Metotrexato
	Citarabina
	Metilprednisolona
Profilaxis SNC	Metotrexato
	Citarabina
Mantenimiento (2 años)	Mercaptopurina
	Metotrexato
	Prednisona
	Vincristina

Fuente: Guía De Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoblástica y mieloides en población mayor de 18 años preliminar, 2014.

Trasplante de médula ósea

Los pacientes adultos con LLA son un grupo heterogéneo en el cual la supervivencia varía en función de diversos factores de riesgo como la edad, la citogenética, el recuento de leucocitos al diagnóstico y la persistencia de enfermedad mínima residual al final de la inducción; por ello la supervivencia libre de



enfermedad es de menos del 35%. Las opciones de tratamiento luego de lograr la remisión completa con un esquema de quimioterapia de inducción son: continuar el tratamiento con quimioterapia, realizar trasplante autólogo o realizar trasplante alogénico (4). De estas opciones, el trasplante alogénico, es la estrategia posremisión (primera remisión completa) que ha mostrado mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, especialmente en pacientes menores de 35 años. Sin embargo, esta opción se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída, lo cual hace necesario considerar el balance de riesgos y beneficios de forma individual (4,8). De igual forma, la sugerencia es utilizar el trasplante alogénico en pacientes con enfermedad refractaria a la inducción o en primera recaída y que logran remisión completa con una estrategia de rescate, ya que mejora la supervivencia de un porcentaje de los pacientes (2).

LLA cromosoma filadelfia positivo (+)

El tratamiento con quimioterapia convencional ha mostrado ser muy efectivo en inducir la remisión en los pacientes con leucemia aguda, según las características como la edad, la citogenética y las alteraciones moleculares. Sin embargo, aún la supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo no ha logrado los resultados deseados. La citogenética es, por lo tanto, una de las principales características pronósticas en pacientes y, por ello, se ha dado una modificación de la clasificación de la LLA propuesta por la OMS en donde los pacientes con LLA con anormalidades citogenéticas específicas se agrupan en categorías independientes (2,5). Dentro de esta clasificación, se encuentran los pacientes con presencia del cromosoma Filadelfia, situación que genera enfermedad independiente con un pronóstico adverso y, por lo mismo, requiere consideraciones específicas de tratamiento (2).

Para los pacientes con cromosoma Filadelfia está indicado el uso de los inhibidores de tirosina quinasa específicos para suprimir la función de la quinasa del ABL, estos son imatinib y dasatinib, que se adicionan al tratamiento con quimioterapia en las fases de inducción y consolidación (2). La recomendación es que estos dos medicamentos sean incluidos de forma temprana, tan pronto se tenga confirmación de la presencia de la t(9;22) o de la fusión BCR-ABL detectada por métodos moleculares, debido a que se ha evidenciado mejora en las tasas de respuesta y en la supervivencia. Adicional a la administración de este tipo de terapia, una vez se confirma la presencia del cromosoma Filadelfia, debe considerarse la búsqueda de un donante para la realización de trasplante alogénico (2).

Tratamiento de acuerdo a la enfermedad mínima residual

La medición de la enfermedad mínima residual (EMR) es la variable que determina la probabilidad de control de la enfermedad a largo plazo. La persistencia de EMR en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento (4).

Por esto, la recomendación para los pacientes con EMR positiva, detectada por un método con una sensibilidad mínima de 10^{-4} luego de haber logrado remisión completa con quimioterapia, es que sean considerados candidatos para recibir intensificación del tratamiento, en particular trasplante alogénico (4,10).

Tratamiento en pacientes mayores de 60 años

Las personas mayores de 60 años de edad con LLA confirmada tienen un pobre pronóstico, determinado por una alta mortalidad durante la inducción y menores tasas de respuesta y supervivencia global y libre de recaída. El tratamiento para este grupo de pacientes debe basarse en un análisis del riesgo-beneficio, fundamentados en alguna escala funcional validada para leucemias, teniendo en cuenta el estado funcional y las comorbilidades presentes. De esta forma, las posibilidades de tratamiento van, desde terapia de soporte hasta esquemas de tratamiento sistémico intensivo. Los esquemas de tratamiento que más se usan en Colombia son: VAD, CALGB, GMALL, entre otros. La utilización de asparaginasa y ciclofosfamida se ha relacionado con una mayor toxicidad en esta población de pacientes, lo que debería considerarse al momento de la selección del esquema de tratamiento (4).



Tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más común en adultos. Las grandes translocaciones cromosómicas, así como las mutaciones en los genes implicados en la proliferación hematopoyética y la diferenciación resultan en la acumulación de células mieloides mal diferenciadas. La LMA es una enfermedad altamente heterogénea; a pesar de que los casos pueden estratificarse en grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable, basándose en el perfil citogenético, el pronóstico dentro de estas categorías varía ampliamente. La identificación de mutaciones genéticas recurrentes, tales como FLT3-ITD, NPM1 y CEBPA, ha ayudado a refinar el pronóstico individual y a orientar la terapia. Aun con los diferentes avances, la columna vertebral de la terapia sigue siendo la combinación de citarabina y regímenes basados antraciclina junto con trasplante alogénico de células madre para los candidatos elegibles. Los pacientes de edades más avanzadas son a menudo incapaces de tolerar tales regímenes y su pronóstico generalmente es pobre (11).

Tratamiento a personas menores de 60 años de edad

El tratamiento de la LMA se ha dividido en quimioterapia de inducción y tratamiento post remisión o de consolidación (4). Los pacientes elegibles primero se someten a la terapia de inducción para lograr remisión completa. Desafortunadamente, la enfermedad residual mínima a menudo persiste en la remisión completa, y la recaída inevitablemente ocurrirá si el tratamiento se interrumpe. Por lo tanto, una respuesta favorable a la terapia de inducción debe ser seguida de terapia de consolidación con el fin de erradicar cualquier enfermedad residual y lograr una remisión duradera (11).

Fase de inducción

El pilar de la terapia de inducción consiste en el régimen '7 + 3', que combina 7 días de infusión continua de citarabina con 3 días de antraciclina, que suele ser daunorrubicina o idarrubicina, este manejo generalmente se ofrece a pacientes con pronóstico intermedio a favorable y bajo riesgo de muerte relacionada con el tratamiento. Un subconjunto de pacientes con mutaciones de DNMT3A y KMT2A, que representan un marcador pronóstico deficiente, pueden beneficiarse de dosis altas de daunorrubicina (11). La dosis recomendada de citarabina es de 100-200mg/m² en infusión continua (4). En pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica es posible considerar la adición de cladribina a la quimioterapia de inducción 7 + 3 ya que ha demostrado mayores tasas de respuesta completa y mejoría en la supervivencia global (4).

La terapia de inducción con dosis altas de citarabina se reserva generalmente para la enfermedad refractaria. Una alternativa de tratamiento estándar que se utiliza en la recaída es la combinación de fludarabina, citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos e idarrubicina (FLAG-IDA) (11). Sin embargo, se debe considerar que la fludarabina aumenta la tasa de respuesta más no de mejoría en la supervivencia global (4).

Fase de consolidación

Existen varias estrategias de consolidación: el uso de quimioterapia con dosis altas de citarabina a dosis de 3 gr/m² durante 3 ó 4 ciclos con mejoría de la supervivencia, sin embargo, varía de acuerdo al grupo de riesgo citogenético de los pacientes (4). Otras estrategias evaluadas para consolidación de tratamiento son el trasplante autólogo o el trasplante alogénico, con las cuales se espera una disminución en las tasas de recaída de la enfermedad, pero con el riesgo existente de muerte relacionada con el trasplante (4).

La recomendación de la GPC colombiana para pacientes con LMA no promielocítica menores de 60 años, es considerar el manejo según el riesgo citogenético. En pacientes de riesgo bajo se recomienda continuar con quimioterapia, en pacientes riesgo citogenético intermedio o alto, realizar el trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para quienes tengan un donante intrafamiliar idéntico, ya que esto mejora la supervivencia global y libre de recurrencia; no recomienda el trasplante autólogo como consolidación ya que no se ha encontrado beneficio en supervivencia global, y aunque existe beneficio en la supervivencia libre de recaída se relaciona con una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (4).



Tratamiento a personas mayores de 60 años de edad

Las personas mayores de 60-65 años tienen más probabilidades de presentar un perfil de riesgo citogenético alto, y menos probabilidades de responder a la quimioterapia y, a menudo, son más susceptibles a las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Sin embargo, a pesar de un pronóstico pobre, la terapia de inducción mejora la supervivencia en los pacientes mayores de 60 años en comparación con el cuidado y la quimioterapia paliativa, y se debe llevar a cabo siempre que sea posible (11). Una opción de manejo son los agentes hipometilantes, tradicionalmente utilizados para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (11).

2.1 Fase de inducción

La recomendación de la GPC colombiana es ofrecer el tratamiento de inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica, de acuerdo a la evaluación individual del riesgo de cada paciente, de la siguiente manera: los pacientes mayores de 60 años con buen estado funcional pueden ser considerados candidatos para recibir un tratamiento intensivo con quimioterapia de inducción 7 + 3. Los pacientes mayores de 60 años con mal estado funcional y los no candidatos a tratamiento intensivo, deben ser considerados candidatos a tratamiento con dosis bajas de citarabina, azacitidina o terapia de soporte (4). Se sugiere utilizar azacitidina como tratamiento con intención paliativa en pacientes con 20-30% de blastos en médula ósea; no se recomienda el uso de gentuzumab, ni decitabina como parte del esquema de inducción por no demostrarse tasas mayores de respuesta o supervivencia (4).

Fase de consolidación

Como se mencionó previamente, los pacientes con LMA que recibieron terapia de inducción deben recibir terapia de consolidación, ya que sin ésta podrían presentar recaída de la enfermedad en una mediana de tiempo de 4 meses. La supervivencia en pacientes que reciben terapia post remisión o consolidación es de aproximadamente 40 % a 4 años (4). Sin embargo, en los pacientes mayores de 60 años de edad, con más comorbilidades, se pueden presentar mayor morbilidad y mortalidad con el tratamiento de la LMA, de manera que las opciones de tratamiento sean más reducidas o conservadoras. Por esta razón, en ciertos casos, después de la fase de inducción, los expertos toman decisiones tales como solo observar y esperar o utilizar quimioterapia intensa, de acuerdo con el riesgo del paciente (4).

El uso de quimioterapia con citarabina en dosis altas tiene asimismo una toxicidad muy alta para pacientes mayores de 60 años, especialmente por toxicidad en SNC y un aumento en la mortalidad temprana, por ello no se recomienda en este grupo de pacientes (4). Con la aparición del trasplante de intensidad reducida o alogénico no mieloablativo se ha podido realizar este tipo de procedimiento con menor toxicidad y menor mortalidad relacionada con el trasplante y así incluir a pacientes de mayor edad (4). También se ha considerado el uso de hipometilantes como decitabina o azacitidina en este grupo de pacientes con adecuada tolerancia (4).

LA GPC colombiana recomienda no usar de forma rutinaria el trasplante autólogo, como consolidación en pacientes mayores de 60 años de edad y evaluar siempre el riesgo- beneficio para la toma de decisiones (4).

Estrategia para los pacientes con LMA no promielocítica que fallan a la inducción o recaen luego de la misma

La respuesta a la terapia de inducción debe evaluarse 14 días después del inicio del tratamiento con un aspirado de médula ósea y biopsia de núcleo. Entre 25-50% de los pacientes muestra evidencia citológica persistente de la enfermedad después de un ciclo de terapia de inducción estándar y requiere reinducción. Las opciones de tratamiento para estos pacientes (así como para los pacientes con una recaída) incluyen un segundo ciclo de dosis estándar de citarabina combinada con una antraciclina, dosis altas de citarabina sola o FLAG-IDA (fludarabina, citarabina, idarrubicina y factor estimulante de colonias), con tasas de remisión completa aproximadamente iguales de hasta el 50%. Además, los regímenes basados en mitoxantrona (en combinación con etopósido o citarabina) han mostrado lograr la remisión completa hasta en un 40-60% de los pacientes con recurrencia o con LMA refractaria. Los pacientes en remisión



deben recibir terapia de consolidación para erradicar la enfermedad residual y prevenir la recaída. Las opciones disponibles para la consolidación incluyen la quimioterapia y el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Al elegir entre estas diferentes opciones, el riesgo de muerte relacionada con el tratamiento debe ponderarse contra el riesgo de fracaso o recaída (11).

En Colombia, la recomendación de la GPC es que la selección del tratamiento de rescate de pacientes adultos con LMA no promielocítica, se base en la experiencia individual de cada centro y la disponibilidad de los medicamentos, los resultados en términos de respuesta, toxicidad y supervivencia que son similares para los diferentes tratamientos, por lo cual no se puede recomendar un único esquema de rescate (4).

Indicaciones de trasplante alogénico en primera remisión de pacientes con LMA de acuerdo al grupo de riesgo citogenético

La GPC colombiana recomienda continuar el tratamiento de consolidación con quimioterapia para el grupo de pacientes adultos con LMA no promielocítica y riesgo citogenético favorable en primera remisión completa, al no encontrarse diferencia en la supervivencia global o libre de enfermedad comparada con otras alternativas. En pacientes con riesgo intermedio y alto recomienda consolidación con trasplante alogénico en primera remisión completa (4).

Leucemia promielocítica aguda

La leucemia promielocítica aguda (LPA) pertenece a un grupo distintivo de leucemia mieloide aguda que corresponde en la clasificación FAB al subtipo M3 y en la clasificación de la OMS a una LMA con anomalías citogenéticas recurrentes (4).

La LPM se caracteriza por una diátesis hemorrágica, una edad más temprana de presentación, una translocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17 y una respuesta única a medicamentos diferenciadores, como el ácido transretinoico total (ATRA). Los pacientes con este subtipo de LMA, pueden desarrollar coagulación intravascular diseminada, que se ha atribuido tanto a la liberación de procoagulantes de los promielocitos anormales durante la lisis celular inducida por quimioterapia como a una actividad fibrinolítica excesiva (12).

Fase de inducción

Aunque la iniciación de la quimioterapia de inducción convencional (citarabina y antraciclina 7 + 3) o tretinoína da como resultado tasas de remisión completa similares (alrededor del 70%), la quimioterapia exacerba la coagulopatía asociada con la enfermedad. La mortalidad durante la inducción es mayor en LPA que en otros subtipos de LMA. El riesgo de hemorragia fatal (SNC y pulmonar) se asocia con altos niveles circulantes de blastos y promielocitos, un bajo recuento de plaquetas, edad avanzada y anemia (12).

Debido a que la remisión completa se logra a través de la maduración y diferenciación de la célula leucémica, el período habitual de la aplasia de la médula y las toxicidades observadas con la quimioterapia convencional no se producen con la tretinoína. La coagulopatía asociada con LPA se revierte más rápidamente después del inicio de la terapia con tretinoína. Cuando la tretinoína se combina con quimioterapia, las tasas de remisión completa son muy altas, pero las recaídas son más comunes cuando estos fármacos se administran simultáneamente, en lugar de quimioterapia después de la tretinoína. Por esta razón, el tratamiento actual de este subtipo incluye el uso de tretinoína en combinación con la quimioterapia con daunorrubicina-citarabina como régimen de inducción, seguido de 2 ciclos de quimioterapia de consolidación con daunorrubicina más tretinoína (sin citarabina) y por la tretinoína durante un año (o hasta la recaída). Hay pruebas de que el mantenimiento con tretinoína o quimioterapia mejora la supervivencia (12).

La GPC colombiana recomienda el tratamiento de inducción para pacientes con leucemia promielocítica aguda con esquemas que incluyen ATRA más una antraciclina, o trióxido de arsénico más ATRA, por sus mayores tasas de remisión y supervivencia global y libre de enfermedad (4).

Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda en recidiva

Los pacientes que no han estado expuestos a la tretinoína al menos de 6 a 12 meses pueden conservar la sensibilidad a la tretinoína, lo cual debe considerarse para el tratamiento de la enfermedad recidi-



vante. Los pacientes menores de 65 años de edad pueden ser considerados para trasplante de médula ósea alogénico o autólogo después de lograr una segunda remisión. El trasplante autólogo con células molecularmente negativas puede resultar en una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo (12).

El trióxido de arsénico induce remisiones completas morfológicas y moleculares en el 80% de los pacientes con LPA que han recaído después de la terapia convencional. Este agente parece inducir la citodiferenciación y apoptosis en células leucémicas, sin embargo, debe utilizarse con precaución, ya que pueden producirse arritmias cardíacas, por lo cual debe realizarse un estrecho control de los electrolitos y el electrocardiograma (12).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cessna MH, Wang SA. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia A Pocket Guide for the Clinician. 2017;(March).
2. Fey MF, Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(SUPPL.6).
3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(April):v69-82.
4. Ministerio de Salud y Protección, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-ESE. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. Documento en prensa. Colombia, 2014. 1-1081 p.
5. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;arpa.2016-0504-CP.
6. American Cancer Society. Treating Acute Lymphocytic Leukemia [En línea]. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/treating.html>
7. National Cancer Institute. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. 2017; Disponible en: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq#section/_69
8. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/. *Blood.* 2008;111(4):1827-33.
9. Swerdlow S H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissu. WHO Classif tumours Haematop lymphoid tissues Fourth Ed ed Lyon Fr Int Agency Res Cancer. 2008;
10. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C, Fietkau R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted. 2014;120(9):1868-76.
11. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. "Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update." *Blood Cancer J* [En línea]. 2016;6(7):e441. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bcj.2016.50%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367478>
12. Robinson S. Leukemia in Adults Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Care Nov Scotia.* 2005.



Se ^{sumamos}
sumando
esfuerzos

Este documento fue realizado en caracteres Avenir Next
en el mes de marzo de 2018
Bogotá, D. C., Colombia

