

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Referencia Rápida

Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

GPC

Guía de Práctica Clínica

Número de Registro **ESPACIO PARA SER LLENADO POR CENETEC**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

C92.5 Leucemia mielomonocítica aguda

GPC

Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda. ISBN en trámite

DEFINICIÓN

La Leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de leucemias que proceden de líneas celulares precursoras mieloides, eritroides, megacariocítica y monocítica. Las leucemias resultan de transformación clonal de precursores hematopoyéticos, a través de la adquisición de arreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas.

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo para LMA se encuentran: Edad >60 años (6 veces más riesgo), exposición a bencenos, radioterapia, quimioterapia, síndrome mielodisplásico, anemia de Fanconi y Trisomía 21. Debe prestarse particular atención a los antecedentes de los pacientes con LMA secundaria ya que se asocian a peor pronóstico.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con sospecha clínica de LMA presentan: síndrome febril, síndrome anémico, síndrome purpúrico, dolor óseo (poco frecuente), algunos pacientes cursan con involucro extramedular (sarcoma granulocítico), organomegalia, infiltración a piel, encías, orbitas, espacio epidural y rara vez a testículo. La infiltración a sistema nervioso central es menor al 5%.

Los pacientes con sospecha de LPA, además de los datos clínicos previos presentan alteraciones hemorrágicas secundarias al consumo de plaquetas, factores de coagulación y actividad fibrinolítica. La mayoría de estos pacientes cursan con coagulación intravascular diseminada.

Pruebas Diagnósticas.

Los exámenes de laboratorio y gabinete que deberán de ser realizados son: citometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, ácido úrico, tiempos de coagulación, fibrinógeno, dímero D, serología de citomegalovirus, herpes. Radiografía de tórax, electrocardiograma, fracción de eyección cardiaca en pacientes con historia o datos sugestivos de cardiopatía y punción lumbar en pacientes sintomáticos.

Se requiere de examen del frotis de sangre periférica y de médula ósea para estudio morfológico. En el diagnóstico de la enfermedad se requiere la presencia de blastos en 20% o más en la medula, en caso de no obtener muestra adecuada se deberá realizar biopsia de médula ósea.

La detección de la t(8;21), inv(16), t(16;16) o t(15;17) es diagnóstica a pesar de que el aspirado de médula ósea tenga <20% de blastos.

El inmunofenotipo de multiparámetros (3-4 colores) por citometría de flujo se utiliza para determinar el linaje celular. No hay consenso del punto de corte para considerarlo positivo, el criterio empleado es 20% o más células leucémicas con expresión del marcador.

Los marcadores en LMA son CD3, CD4, CD7, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, CD34, CD36, CD45, CD41, CD61 CD64, CD117, lisozima, HLA-DR, y mieloperoxidasa citoplasmática.

Para identificar el linaje celular, cuando no se dispone de inmunofenotipo, es útil la citoquímica con tinción de mieloperoxidasa (MPO), Sudán negro, esterasa combinada y tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS).

La citogenética convencional es obligada en la evaluación del paciente con LMA, las alteraciones cromosómicas se detectan en aproximadamente 55% de los adultos con LMA.

Se han identificado diversas y complejas aberraciones cromosómicas, ya sea traslocación, pérdida y/o ganancia de material genético, y en otros casos cariotipo normal.

Se debe realizar aspirado de médula ósea, frotis de sangre periférica citometría de flujo, citogenética y biología molecular a todos los pacientes con sospecha de LMA para su adecuada clasificación.

Los estudios de genética molecular por reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) permiten reconocer mutaciones diversas como NPM1, FLT3, ITD, TKD, CEBPA, MLL, RAS, WT1 y realizar una correcta categorización en grupos de riesgo.

La prueba de RT-PCR debe de efectuarse con el objetivo de establecer certeza diagnóstica sobre diversas alteraciones moleculares (FLT3, ITD, TKD, etc.).

El estudio de hibridización in situ fluorescente (FISH) se realizará un diagnóstico temprano de LPA.

La prueba de FISH para la detección del gen PML-RAR se realizará en los pacientes con LPA para un diagnóstico temprano.

FACTORES PRONÓSTICOS

Existen factores pronósticos relacionados a las características del paciente, como es la edad (> de 60 años), ya que con el incremento de ésta existe deterioro del estado general, así como mayor riesgo de alteraciones citogenéticas y moleculares, o bien que se trate de LMA secundaria. Otro factor es el relacionado a las características de la clona leucémica que incluye cuenta de leucocitos (>100,000/uL), LMA secundaria y enfermedad mínima residual post inducción positiva (FISH ó PCR). La citogenética y la biología molecular son los factores mas importantes para para determinar la respuesta a la terapia de inducción y la supervivencia, de acuerdo a esto se categoriza en 3 grupos de riesgo: Favorable, Intermedio (I y II) y adverso. (Tabla 2)

La LPA se clasifica en grupos de riesgo alto, intermedio y bajo de acuerdo a características de la citometria hemática.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo del tratamiento de inducción a la remisión en LMA es erradicar más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal.

En la LMA el esquema que ha demostrado mayores beneficios en diferentes estudios clínicos desde su surgimiento es el 3 + 7 (Antraciclina + Citarabina) con porcentajes de remisión completa (RC) en el 65% (60-70%) de los pacientes con LMA de novo. La adición de otros agentes quimioterápicos en el esquema 3 + 7 como Etopósido y Tioguanina no ha demostrado mejoría en los resultados de RC ni en la sobrevida global. Otro grupo ha informado que hasta el 80% de los pacientes logran RC con el esquema **EMA-G** (Etopósido 200 mg/ m², días 8 a 10, Mitoxantrona 12 mg/ m²) días 1 a 3, Ara-C 500 mg/ m² días 1 a 3 y 8 a 10 y Filgrastim) y sobrevida libre de enfermedad a tres años del 67%. La terapia de postremisión con dosis altas de Citarabina logra RC en más del 80% de los pacientes de riesgo bajo citogenético (traslocación 8;21 e inversión del cromosoma 16). El uso de daunorrubicina en pacientes mayores de 60 años no ha demostrado mejoría en la fase de inducción con aumento en la dosis. El paciente de bajo riesgo citogenético debe recibir entre 3 y 4 ciclos de altas dosis de Citarabina de 2 a 3 g/m² por 3 días como terapia de consolidación. El uso de factores de crecimiento hematopoyético antes y durante la inducción a la remisión para "*sensibilizar*" a las células leucémicas no proporciona ventajas contundentes comparado con pacientes que no los reciben (79% y 83% de RC y 40% y 35% de SLE a 4 años respectivamente).

El TCPH autólogo en pacientes con LMA la sobrevida global a 5 años es en 45%. En pacientes con riesgo alto 31% a 5 años y en riesgo bajo 64%. Pacientes de alto riesgo (inv (3), t(3;3), t(6;9), t(v;11) y (mutaciones en el gen MLL) sometidos a TCPH en primera RC tienen una sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 4 años de 44% en comparación con 15% de pacientes que solo reciben quimioterapia. Pacientes con cariotipo normal (riesgo intermedio) y mutación de FLT3 deben ser sometidos a TCPH posterior a la inducción a la remisión.

Pacientes con rango de edad entre 60 y 74 años con buen estado físico y mínima co-morbilidad presentan un 50% de remisiones completas con esquema 3 + 7. El TCPH alogénico con acondicionamiento no mieloablatoivo es recomendable para pacientes mayores de 60 años y LAM de alto riesgo o en recaída. El tratamiento de la LPA de reciente diagnóstico, con la asociación de ácido holo transretinóico (ATRA) más antracíclico (daunorrubicina o idarrubicina), ha logrado una RC de 90 a 95%, así como una SLE de 86%, con menor número de recaídas y una disminución significativa del síndrome de ATRA.

El tratamiento con ATRA más quimioterapia reduce el número de transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos, los días con fiebre y antibióticos, la estancia hospitalaria y el costo promedio del tratamiento de la LPA comparado con la quimioterapia sola. En el tratamiento de consolidación debe evaluarse el riesgo: bajo, intermedio o alto.

Riesgo Bajo: Leucocitos $\leq 10,000$ plaquetas $\geq 40,000$.

Riesgo Intermedio: Leucocitos $\leq 10,000$ y plaquetas $\geq 40,000$.

Riesgo Alto: >60 años, Leucocitos $>10,000$.

En los estudios realizados en los últimos años, se ha observado que el tratamiento de mantenimiento reduce la incidencia de recaídas y prolonga la SLE. En el estudio europeo de Fenaux y col, se observó un menor porcentaje de recaída y una mayor SLE en pacientes que recibieron como tratamiento de mantenimiento ATRA a dosis convencionales por 15 días cada 3 meses más quimioterapia consistente en mercaptopurina a dosis de 100mg/m²/día y metotrexate a 10mg/m²/semanal.

El tratamiento de mantenimiento demostró su mayor utilidad en pacientes con cuentas de leucocitos altos en donde se presenta mayor frecuencia la recaída. En el estudio de Sanz y col. (PETHEMA), que utilizó como tratamiento de mantenimiento ATRA más quimioterapia el rango de recaída fue del 5%. El paciente con recaída LPA y que inicialmente fueron tratados con ATRA pueden lograr una segunda RC con el mismo medicamento. El estudio Europeo de Fenaux y col, confirman lo anterior.

Los estudios farmacocinéticos sugieren que el hipercatabolismo del ATRA inducido por el tratamiento con este medicamento es reversible después de varias semanas de discontinuar el ATRA, por otro lado la asociación de ATRA más quimioterapia reduce la resistencia al primero. El trióxido de Arsénico (TAO) se considera en la actualidad el tratamiento de elección para pacientes con LPA en recaída o enfermedad refractaria.

La dosis utilizada es de TAO es 0.06 a 2mg/Kg/día hasta lograr la RC, logrando con ello remisiones de 85%, con RTP-TI negativa en el 78% de los casos posterior a dos ciclos de tratamiento.

Los efectos tóxicos del TAO incluyen prolongación del intervalo QT y un síndrome pulmonar semejante al SAR que responde al tratamiento con dexametasona. La SLE en pacientes con LPA en primera recaída tratados con TAO puede mejorar al asociarse a quimioterapia y posteriormente debe valorarse la posibilidad de TCPH alogénico en caso de contar con donador compatible o bien TCPH autólogo en caso de remisión molecular. Otra alternativa en los casos de resistencia al ATRA puede ser el ATRA liposomal, ya que este modo de administración no parece inducir hipercatabolismo de la droga.

Otra alternativa de tratamiento es el uso de anti CD33 o gemtuzumab, dado que las células de la LPA expresan en el 100% CD33. La mayoría de los pacientes con LPA en recaída logran una segunda remisión completa con ATRA, TAO ó quimioterapia combinada. El TCPH alogénico está indicado en pacientes con LPA en segunda remisión completa, si se cuenta con donador compatible, es importante referir que el TMO alogénico se asocia a una alta morbimortalidad, pero con un menor rango de recaídas en comparación al TCPH autólogo. El TCPH autólogo está indicado sólo en caso de lograr una segunda remisión molecular con RT-PCR negativa; la recolección de las células tallo se puede realizar incluso posterior a la primera remisión completa, principalmente en pacientes con factores de mal pronóstico.

REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Pacientes mayores de 16 años con síndrome febril, consuntivo, purpúrico, infiltrativo deben ser referidos a hospitales de segundo o tercer nivel que cuente con Servicio de Hematología.

ESCALAS

Tabla 1. Clasificación de la WHO para leucemia mieloblástica aguda y neoplasias precursoras relacionadas y leucemia aguda de linaje ambiguo.

Leucemia mieloblástica aguda con anomalías genéticas recurrentes.

LAM con t(8:21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 LPA con t(15;17)(q22;q12) (M3,M3V) PML-RARA
 LAM con inv (16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22)(M4Eo) CBFB-MYH11
 LAM con t(9:11)(p22;q23); MLLT3-MLL
 LAM con t(6:9)(p23;p34): DEK-NUP214
 LAM inv(3)(q21;q26.2) o t(3:3)(q21;q26.2);RPN1-EV11
 Leucemia megacarioblástica con t(1:22)(p13;q13); RBM15-MKL-1
 Entidad provisional: LAM con NPM1 mutado
 Entidad provisional: LAM con CEBPA mutado

Leucemia aguda mieloblástica con cambios relacionados a mielodisplasia

LAM con displasia multilineal
 LAM sin síndrome mielodisplásico previo

Leucemia aguda mieloblástica relacionada al tratamiento

LAM relacionada a agentes alquilantes
 LAM relacionada a epipodofilotoxinas

Leucemia aguda mieloblástica no categorizada (Clasificación de la FAB)

LAM no diferenciada (M0)
 LAM con diferenciación mínima (M1)
 LAM con maduración (M2)
 Leucemia mielomonocítica aguda (M4)
 Leucemia monocítica aguda (M5)
 Leucemia eritroide aguda (M6)
 Leucemia megacariocítica aguda (M7)
 Leucemia basofílica aguda
 Mielofibrosis con panmielosis aguda

Sarcoma mieloide

Mieloproliferativo relacionado a Síndrome de Down

Neoplasia de células dendríticas, blastos plasmacitoides

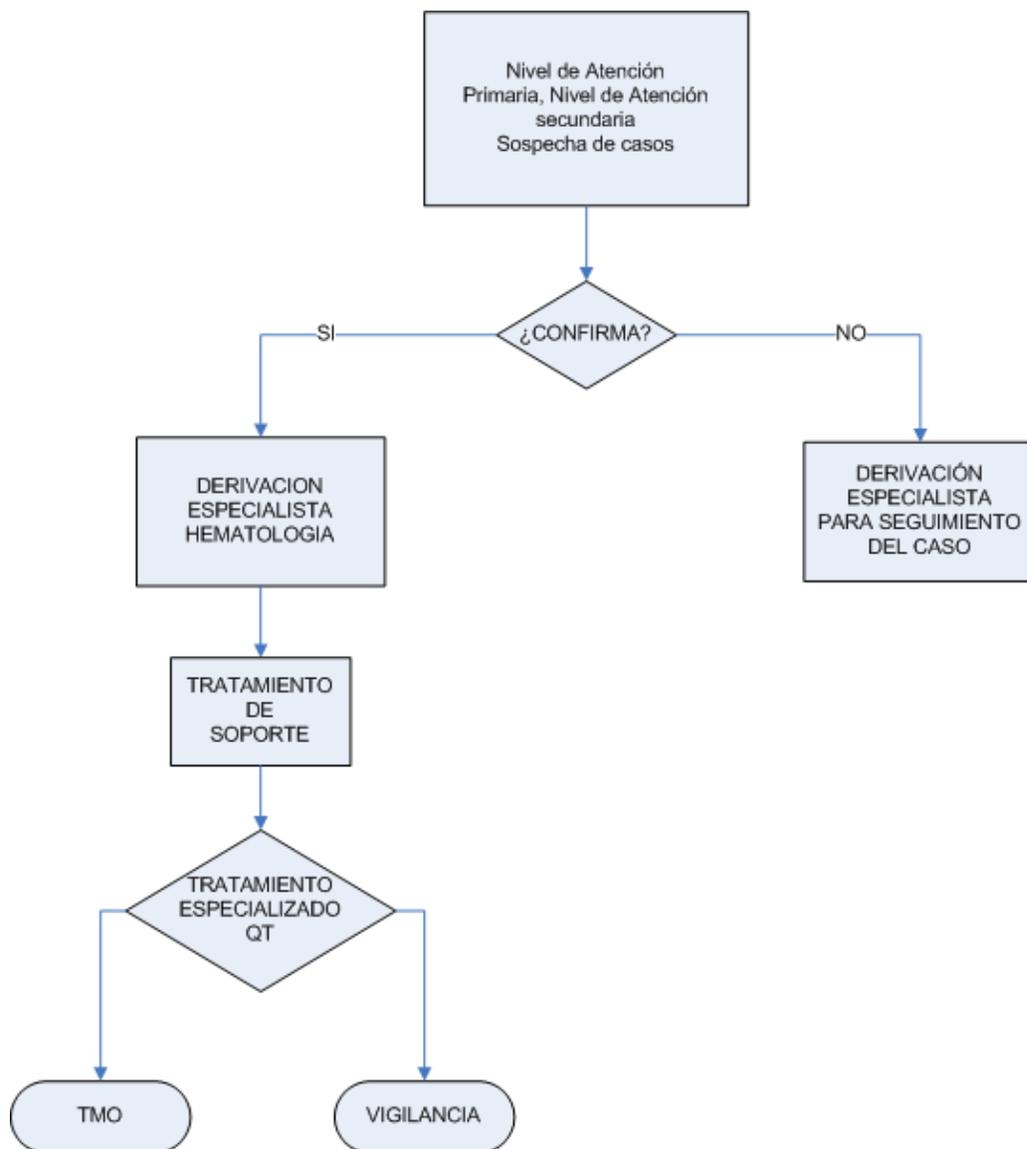
Leucemias agudas de linaje ambiguo

Leucemia indiferenciada aguda
 Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(9:22)(q34;q11.2); BCR-ABL
 Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(v:11q23); rearreglo MLL
 Leucemia aguda bifenotípica B/mieloide
 Leucemia aguda bifenotípica T/mieloide
 Entidad provisional: Natural killer(NK)-Leucemia/linfoma de células linfoblásticas

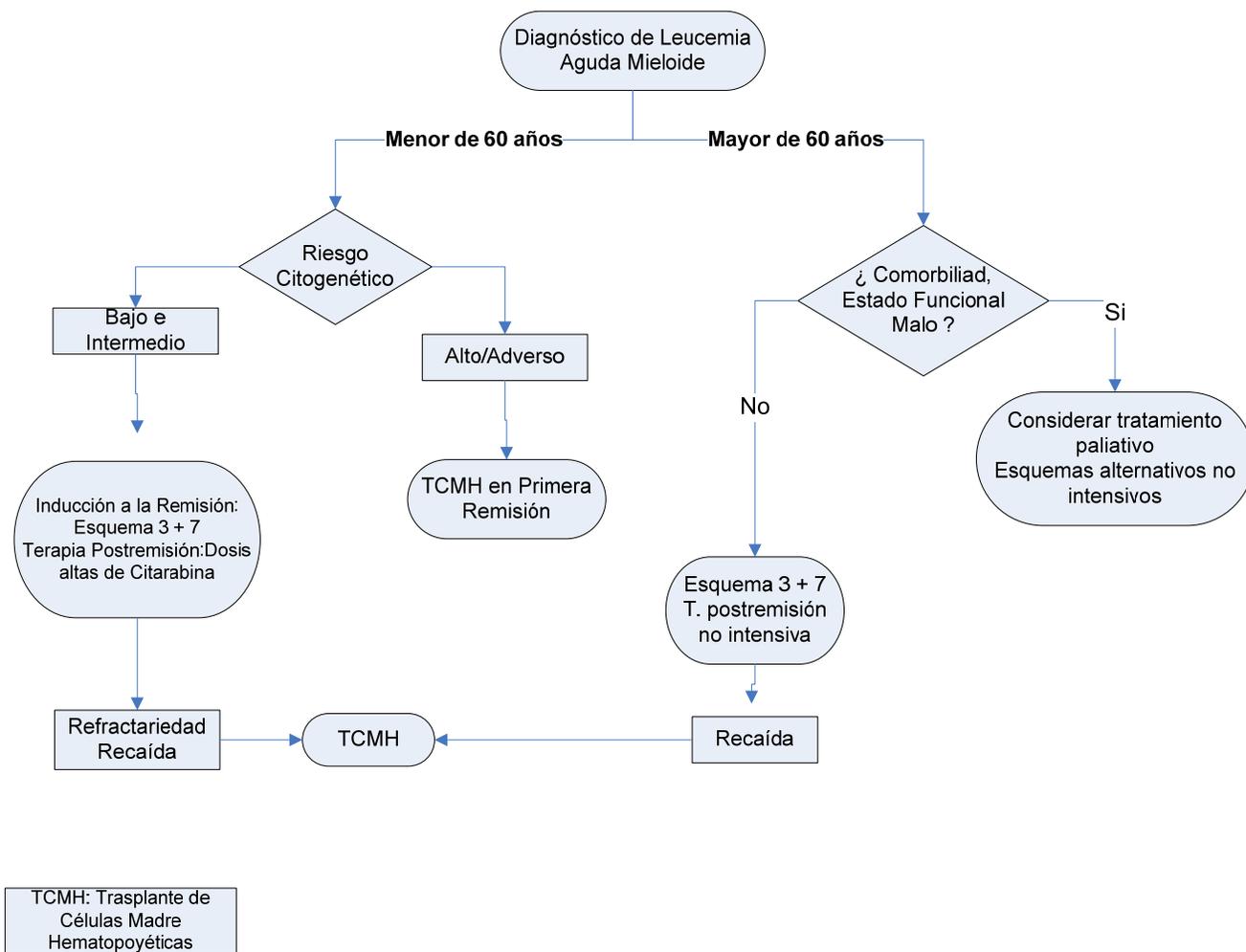
Tabla 2.	Grupos de Riesgo (Citogenético/Molecular)
Favorable	t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1 t(15;17), inv16(p13.1q22 ó t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutación de la NPM1 sin mutación de FLT3-ITD (Cariotipo normal) Mutación del CEBPA (Cariotipo normal)
Intermedio-1	Cariotipo normal con mutación de la NPM1 y FLT3-ITD Cariotipo normal con NPM1 nativo con/sin mutación de FLT3-ITD
Intermedio-2	t(9,11)(p22;q23); MLLT3-MLL Cariotipo complejo (+3 alteraciones)
Desfavorable/ Adverso	del(5q), t(9;22); t(v;11)(v;q23); t(11;19)(q23;p13.1) Anormalidades en cromosomas 3, 7 y 9. inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214

ALGORITMOS

Algoritmo 1. Toma de decisión ante la Leucemia Mieloide Aguda



Algoritmo 2. Tratamiento quimioterápico de la leucemia mieloide aguda



Algoritmo 3. Tratamiento quimioterápico de la leucemia aguda promielocítica

