

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Práctica Clínica

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico y Tratamiento de la
Leucemia Mieloide Aguda

Evidencias y Recomendaciones

Número de Registro: IMSS-276-10

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Av. Paseo de la Reforma No. 450 piso 13, Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600 México, DF.

Página Web: www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC

© Copyright CENETEC

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta Guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica; Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda; México: Secretaría de Salud; 2010.

Esta Guía puede ser descargada de Internet en:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

ISBN en trámite

C920 Leucemia mieloide aguda

Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

Autores	Especialidad	Institución	Adscripción
Dra. Lilia Beatriz Aguilar López	Hematología	IMSS	UMAE H. de Especialidades CMNO
Dra. Rosa Elva de León Cantú	Hematología	IMSS	UMAE No. 25, Monterrey Nuevo León
Dra. Uendy Pérez Lozano	Hematología	IMSS	UMAE No. 178, Puebla
Dr. Efreem Horacio Montaña Figueroa	Hematología	SSA	Hospital General de México
Dr. Eduardo Terreros Muñoz	Hematología	IMSS	CMN Siglo XXI
Dr. Carlos Martínez Murillo	Hematología	IMSS	Coordinación de UMAE
Validación Interna			
Dr. Manuel Odín De la Mora Estrada	Hematología	IMSS	Hospital General de Zona No. 8
Dr. Roberto Garibaldi Covarrubias	Hematología	IMSS	UMAE Hospital de Pediatría del CM Occidente, Guadalajara, Jalisco.
Validación Externa			
Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel	Hematología	SS	Hospital General de México

Índice:

1. CLASIFICACIÓN	5
3.1 ANTECEDENTES	7
3.2 JUSTIFICACIÓN	8
3.3 PROPÓSITO	8
3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA	8
3.5 DEFINICIÓN	8
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES	9
4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA	10
4.1.1 PROMOCIÓN DE LA SALUD	10
4.1.1.1 ESTILOS DE VIDA	10
4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA	10
4.2.1 FACTORES DE RIESGO	10
4.3 DIAGNÓSTICO	11
4.3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	11
4.3.1.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (LABORATORIO Y GABINETE)	11
4.4 PRONÓSTICO	13
4.4.1 FACTORES PRONÓSTICOS	13
4.5 TRATAMIENTO	14
4.5.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO, EXCEPTO PARA LPA	14
4.5.2 LEUCEMIA LEPTOMENINGEA EN LMA	17
4.5.3. TRATAMIENTO EN LMA EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS	18
4.5.4 TRATAMIENTO LPA (INDUCCIÓN A LA REMISIÓN)	19
4.5.5 TRATAMIENTO LPA (CONSOLIDACIÓN)	20
4.5.6 TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN LPA	21
4.5.7 TRATAMIENTO DE RECAÍDA EN LPA	21
4.6. VIGILANCIA EN LMA	23
ALGORITMOS	24
5. DEFINICIONES OPERATIVAS	27
6 ANEXOS	28
6.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA	28
6.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	29
6.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD	31
6.4. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL ADULTO .	38
7. BIBLIOGRAFÍA	40
8. AGRADECIMIENTOS	43
9. COMITÉ ACADÉMICO	44
10. DIRECTORIO	45
11. COMITÉ NACIONAL GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	46

1. CLASIFICACIÓN

Registro : IMSS-276-10 -	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médicos familiares, Médicos internistas, Médicos Hematólogos, Médico Radioterapeuta.
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	C920 Leucemia mieloide aguda
NIVEL DE ATENCIÓN	Segundo y tercer nivel de atención
CATEGORÍA DE LA GPC	Diagnóstico Tratamiento Vigilancia Seguimiento
USUARIOS	Médico familiar, Médico internista, Médicos Hematólogos.
POBLACIÓN BLANCO	Hombres y Mujeres ≥ 16 años.
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	<p> Criterios diagnósticos Citometría hemática Perfil bioquímico Pruebas de coagulación Citometría de Flujo Análisis moleculares Citogenética Apoyo psicológico Fármacos: Citarabina, Daunorrubicina, Idarrubicina, Acido Transretinoico, Trióxido de Arsénico, Metotrexate, 6-Mecaptopurina, Etopósido, Fludarabina, Ondansetrón, Alopurinol </p>
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	<p> Reconocimiento del paciente con leucemia aguda Referencia oportuna y efectiva Satisfacción con la atención Mejora de la calidad de vida Tratamiento específico Uso adecuado de estudios de laboratorio y gabinete Actualización médica Uso eficiente de los recursos Diagnóstico certero y oportuno </p>
METODOLOGÍA	<p> Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: ___ " " ___ Guías seleccionadas: ___ del período ___ ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas Ensayos controlados aleatorizados Reporte de casos Validación del protocolo de búsqueda por si se realizó _____ Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones </p>
MÉTODO DE VALIDACIÓN Y ADECUACIÓN	<p> Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Colocar el nombre de la Institución o dependencia Revisión externa : Hospital General de México y Academia Nacional de Medicina </p>
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO: IMSS-276-10 Fecha de actualización: de 3 a 5 años a partir de la fecha de publicación

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía, puede contactar al CENETEC a través del portal: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

1. ¿Cómo se define, se diagnostica y se clasifica la Leucemia Mieloide Aguda?
2. ¿Cuáles son los estudios de laboratorio que se realizan en el paciente con sospecha de LMA ?
3. ¿Cómo se clasifican, según los hallazgos citogenéticos y moleculares en grupos de riesgo?
4. ¿Cuáles son las características clínicas y morfológicas específicas de la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)?
5. ¿Por qué se presentan alteraciones graves de la hemostasia en pacientes con LAP?
6. De acuerdo a la estadificación establecida, ¿Cuál es el tratamiento recomendable para cada grupo de riesgo?
7. ¿Cuáles son los esquemas de tratamiento más usados?
8. ¿Qué pacientes y en qué condiciones clínicas son candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas?
9. ¿Cuando un paciente debe recibir un tratamiento paliativo?
10. ¿Cuál es el tratamiento recomendado en pacientes mayores de sesenta años?
11. ¿Cuáles son los criterios de referencia para el segundo nivel de atención de un paciente con LAM?

3. ASPECTOS GENERALES

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la neoplasia mieloide más frecuente en adultos, su incidencia se incrementa de forma importante en personas mayores de 65 años. En el desarrollo de ésta se produce una pérdida de la respuesta a reguladores normales de la proliferación celular en la médula ósea, que lleva a un incremento acelerado de la población de células hemáticas inmaduras que desplazan a la población celular normal con la consecuente falla medular, además producen infiltración extramedular como puede ser bazo, hígado, piel, encías y sistema nervioso central.

Los agentes etiológicos relacionados a la LMA son: exposición a radiaciones ionizantes, benceno y tratamiento quimioterápico previo los cuales producen alteraciones en los cromosomas 5 y 7. Aunque sin duda, la exposición a estos factores solo producirá leucemia aguda en personas que ya tienen alteraciones bioquímicas o genéticas de base como la deficiencia de enzimas detoxificantes hepáticas. Otras alteraciones encontradas en pacientes con LMA son alteraciones en la expresión de receptores en la membrana celular en las células tumorales como son RAS (proto-oncogen con función de proteína G), y mutaciones en los receptores de la tirosina quinasa, es decir, los encargados del control de la proliferación y sobrevivencia celular: el FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) y c-KIT así como aumento en la expresión de otros genes de la familia Homeobox (HOX).

El pronóstico en general es pobre, 30% de los pacientes menores de 60 años pueden ser curados y sólo 10% de los que tienen factores de riesgo alto logran sobrevivir a largo plazo. Los factores pronósticos están basados en la edad de la presentación, alteraciones citogenéticas y moleculares. El tratamiento se basa en el uso de agentes citotóxicos, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y en el caso particular de LAP el uso de ácido holo transretinoico (ATRA) y en algunos casos trióxido de arsénico (TAO). (Döhner H, 2010)

3.1 ANTECEDENTES

La frecuencia de leucemia aguda es mayor en hombres (56%) que en mujeres. En México el cáncer ocupa los primeros lugares como causa de muerte y la leucemia aguda corresponde al 4.2% de éstas. (Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2002). En el caso particular de la LAP, es una patología de características especiales tanto por la morfología como por su comportamiento clínico, biológico y respuesta al tratamiento. De acuerdo a la clasificación de la FAB existen 8 subtipos de Leucemia mieloide aguda (LMA) cada una con diferencias morfológicas y citoquímicas características. En el caso de la leucemia aguda promielocítica existen dos variedades morfológicas: la hipergranular o clásica, que se presenta en la mayoría de los casos y la hipogranular, presente en 15 a 20% de los casos.

En los últimos años ha habido sustanciales cambios en el concepto de la biología de la enfermedad, el conocimiento de los aspectos citogenéticos, de inmunofenotipo así como la biología molecular han contribuido al mejor entendimiento de la heterogeneidad para su clasificación y determinan la diferencia entre el éxito o la falla al tratamiento.

3.2 JUSTIFICACIÓN

La incidencia de LMA en adultos en Europa es de 5 a 8 casos /100,000/año. La mortalidad es de 4 a 6 casos/100,000/año. (Fey M, 2009). La incidencia reportada en el 2006 en el grupo multicéntrico italiano es de alrededor de 4-6 casos/100,000/año. La mitad de ellos son pacientes mayores de 60 años (Deschler B, 2006). La sociedad americana de cáncer informó en 2009, 12810 nuevos casos de LMA (www.americancancersociety.org, 2009).

En México los datos son escasos, sin embargo existen evidencias de que el número de pacientes con esta enfermedad se ha incrementado en forma significativa. Tan solo en 1998, se reportaron más de 600 casos nuevos (Montesinos, Mayani, 2002). La LAP representa del 10 al 15% de todos los casos de Leucemia Mieloide en adultos jóvenes.

3.3 PROPÓSITO

Crear un documento para unificar criterios de diagnóstico y tratamiento para la Leucemia mieloide aguda que contribuya a mejorar la sobrevivencia de los pacientes.

3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

Definir los criterios de diagnóstico, conocer los factores de riesgo y pronósticos, así como conocer cuál es el mejor esquema de tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda.

3.5 DEFINICIÓN

La 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 (Jeffrey E, 2010).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson et al, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía

E	EVIDENCIA
R	RECOMENDACIÓN
✓/R	BUENA PRÁCTICA

4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

4.1.1 PROMOCIÓN DE LA SALUD

4.1.1.1 ESTILOS DE VIDA

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
E	Los pacientes con historia familiar de leucemia o cáncer es un factor a considerar para el desarrollo de LMA.	IV (E. Shekelle) Grimwade, ASH 2009
R	Los pacientes con historia familiar de leukemia o cáncer pueden tener una riesgo mayor de desarrollar LMA.	(E. Shekelle) Grimwade, ASH 2009

4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.2.1 FACTORES DE RIESGO

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
E	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.	IV (E. Shekelle) Milanés MT, 2002 Schiffer C, 2004
R	Debe prestarse particular atención a los antecedentes de los pacientes con LMA secundaria ya que se asocian a peor pronóstico.	D (E. Shekelle) Milanés MT, 2002 Schiffer C, 2004

4.3 DIAGNÓSTICO

4.3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E 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%.</p>	<p>IV (E. Shekelle) Schiffer, 2004 Döhner H, 2010 Rubnitz JE. 2010</p>
<p>E 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.</p>	<p>IV (E. Shekelle) McKenney A. H. 2009</p>
<p>R Se recomienda en los pacientes con sospecha clínica de LMA realizar historia clínica completa con revisión específica de organomegalias, infiltración a encías, piel, datos neurológicos y hemorrágicos.</p>	<p>D (E. Shekelle) McKenney A. H. 2009</p>

4.3.1.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (LABORATORIO Y GABINETE)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>R 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 cardíaca en pacientes con historia o datos sugestivos de cardiopatía y punción lumbar en pacientes sintomáticos.</p>	<p>D (E. Shekelle) Schiffer C. A. 2004 Kolitz J.E. 2008</p>

E

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.

IV

(E. Shekelle)
Fey M , 2009.
Döhner H, 2010.
Kolitz JE, 2008.
McKenney 2009

E

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.

IV

(E. Shekelle)
Swerdlow SH, WHO, 2008.
Döhner H, 2010
McKenney A.H. 2009.

E

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).

IV

(E. Shekelle)
Döhner H,. 2010

E

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. (Tabla 1).

IV

(E. Shekelle)
Döhner H,. 2010
Bjergaard J P, 2007.
Swerdlow SH, WHO, 2008.

R

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.

D

(E. Shekelle)
McKenney AH, 2009

E

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. (Tabla 1).

IV

(E. Shekelle)
Döhner H, 2007
Morra E, 2009
Löwenberg B. 2008
Swerdlow SH, WHO, 2008.

R

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

D

(E. Shekelle)
McKenney AH, 2009

E

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

IV
(E. Shekelle)
McKenney AH, 2009

R

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

D
(E. Shekelle)
McKenney AH, 2009

4.4 PRONÓSTICO

4.4.1 FACTORES PRONÓSTICOS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	Existen factores pronósticos relacionados a las características del paciente, como es la edad (> 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.	<p>IA (E. Shekelle) Grimwade, 2007.</p> <p>IV Döhner H, 2010. Kolitz J, 2008. Sanz Ma. 1999</p>
E	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 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).	<p>IA (E. Shekelle) Grimwade, 2007.</p> <p>IV Döhner H, 2010. Kolitz J, 2008. Sanz Ma. 1999</p>
E	La LPA se clasifica en grupos de riesgo alto, intermedio y bajo de acuerdo a características de la citometría hemática (Tabla 3).	<p>IA (E. Shekelle) Grimwade, 2007.</p> <p>IV Döhner H, 2010. Kolitz J, 2008. Sanz Ma. 1999</p>
R	En la LMA de novo se recomienda realizar los siguientes estudios: inmunofenotipo, citogenética y biología molecular.	<p>A (E. Shekelle) Grimwade, 2007.</p>

R

Estratificar por riesgo a todos los pacientes con LMA al diagnóstico.

A
(E. Shekelle)
Grimwade, 2007.

4.5 TRATAMIENTO

4.5.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO, EXCEPTO PARA LPA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	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.	I (E.- Shekelle) Wiernick PH 1992 IV NCCN V. 2010. Döhner H. 2010. Estey E. 2006. Ravandi F. 2007.
E	Todos los esquemas de inducción a la remisión en LMA deben incluir citarabina y antracíclico, ya que esta combinación es la que proporciona los mayores porcentajes de éxito.	I (E.- Shekelle) Wiernick PH 1992 IV NCCN V. 2010. Döhner H. 2010. Estey E. 2006. Ravandi F. 2007.
R	Se recomienda el apego estricto en intensidad de dosis y frecuencia del protocolo que se elija.	A [E. Shekelle] Wiernick PH 1992 B Gökbuget N, 2001
E	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.	I (E.- Shekelle) Wiernick PH 1992 IV NCCN V. 2010. Döhner H. 2010. Estey E. 2006. Ravandi F. 2007.
R	Todo paciente con LMA menor de 60 años y adecuada función cardíaca debe recibir esquema 3 + 7 (3 días de Daunorrubicina 60 mg/m ² o Idarrubicina 12 mg/m ² y Citarabina 100mg/m ² en infusión continua de 24 hr por 7 días)	B (E. Shekelle) Wiernick PH 1992 NCCN V. 2010 Döhner H. 2010

E

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

I
(E.- Shekelle)
Wiernick PH 1992

II

Hann 1997

IV

Döhner H. 2010

A

(E.- Shekelle)
Wiernick PH 1992

B

Hann 1997

IV

Döhner H. 2010

R

No se recomienda el empleo de Etopósido y Tioguanina (en adición al 3 + 7) en la terapia de inducción ya que no ha demostrado mejoría en los resultados de RC ni en la sobrevida global.

E

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%.

II

(E.- Shekelle)
Kalaycio M. 2008

R

Solo en ensayos clínicos o pacientes en quienes se contraindica el uso de otros antraciclicos deben usarse esquemas alternativos de inducción a la remisión (EMA-G, MAC)

B

(E.- Shekelle)
Kalaycio M. 2008
NCCN V. 2010

R

En todo paciente con LMA se debe tipificar HLA y efectuar la búsqueda de donador compatible para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPCH).

D

(E. Shekelle)
NCCN V. 2010.
Döhner H. 2010.

E

La terapia de postremisión con dosis altas de Citarabina logra RC en más del 80% de los pacientes de riesgo bajo citogenético [t(8;21), inv (6)].

I

(E. Shekelle)
Mayer R. 1994
Bloomfield C.1998

II

Marcucci G 2007

IV

NCCN V. 2010
Döhner H. 2010

E

El uso de daunorrubicina en pacientes mayores de 60 años no ha demostrado mejoría en la fase de inducción con aumento en la dosis.

II

[E. Shekelle]
Löwenberg B 2009

E

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.

II

[E. Shekelle]
Bloomfield 1998
Döhner H. 2010
NCCN V. 2010

E

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)

II

[E. Shekelle]
Löwenberg B 2003
Büchner T. 2003

R

No incluir sistemáticamente factores de crecimiento hematopoyético a esquemas de inducción a la remisión, solo cuando se trate de estudios clínicos o casos especiales.

B

[E. Shekelle]
Löwenberg B 2003
Büchner T. 2003

R

El empleo de la terapia de mantenimiento en LMA es controversial debido a que no prolonga la supervivencia global y cada centro debe evaluar su empleo..
En pacientes con LPA la terapia de mantenimiento si ha demostrado beneficios por lo que se recomienda su empleo sólo en esta variedad.

B

[E. Shekelle]
Büchner T, 2003.

B

Hewlett J, 1995
Büchner, 2000.
NCCN V. 2010

E

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%.

IV

[E. Shekelle]
Morra E, 2008.
Breems DA 2007

R

El TCPH autólogo puede ser empleado en pacientes con LMA en primera remisión en riesgo bajo e intermedio. Se puede efectuar en paciente con riesgo alto cuando no cuenten con donador compatible.

D

[E. Shekelle]
Morra E, 2008.
Breems DA 2007

R

El TCPH alogénico es la terapia óptima en pacientes de riesgo alto, sin embargo, aún tiene una alta morbimortalidad con secuelas a largo plazo (60%).

D

[E. Shekelle]
Morra E, 2008.
Breems DA 2007
Döhner H. 2010

E

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 supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 4 años del 44% en comparación con 15% de pacientes que solo reciben quimioterapia.

I
[E. Shekelle]
Koreth J 2009
Yanada M 2005

R

Pacientes en recaída o refractarios y aquellos de alto riesgo citogenético con donador HLA-compatible deben someterse a TCPH.

A
Koreth J 2009
Yanada M 2005

E

Pacientes con cariotipo normal (riesgo intermedio) y mutación de FLT3 deben ser sometidos a TCPH posterior a la inducción a la remisión.

II
[E. Shekelle]
Bornhäuser 2007
IV
Döhner H. 2010

R

Se recomienda el TCPH en paciente con LMA de riesgo intermedio con cariotipo normal y mutación de FLT3 posterior a la inducción a la remisión.

B
[E. Shekelle]
Bornhäuser 2007
D
Döhner H. 2010

4.5.2 LEUCEMIA LEPTOMENINGEA EN LMA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

La leucemia leptomeningea es muy infrecuente (<3%). No es recomendable punción lumbar (PL) rutinaria al diagnóstico con excepción de pacientes sintomáticos (cefalea, confusión, alteración sensorial). Se debe hacer además una TAC O RMN contrastadas y buscar sangrado/granuloma. La punción lumbar inicial se recomienda en todos los casos con LAM M4 y LAM M5 y bifenotípicas y con leucocitos >100,000mm³ al momento del diagnóstico.

IV
[Shekelle]
NCCN 2010

E

Si el citológico de LCR es positivo se recomienda la quimioterapia intratecal (QTIT) con citarabina, metotrexate y dexametasona, concomitante con quimioterapia sistémica. QTIT debe darse dos veces por semana hasta que el citológico no muestre blastos, y después semanalmente por cuatro a seis semanas

IV
[Shekelle]
NCCN 2010

E

Si la TAC/RMN identifica efecto de masa cerebral se debe considerar radioterapia holocraneana (1800-2400 cGy), durante la radioterapia no deberá aplicarse QTIT. En éstos pacientes deberá hacerse PL con QTIT en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia sistémica.

IV
[Shekelle]
NCCN 2010

R

Realizar punción lumbar diagnóstica a los pacientes con variedad M4, M5, bifenotípicas y cualquier variedad que presenten signos sugestivos de infiltración a sistema nervioso central.

D
[Shekelle]
NCCN 2010

4.5.3. TRATAMIENTO EN LMA EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

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

II
[E. Shekelle]
Löwenberg B 2003
Büchner T. 2003
Gardin C

R

Se debe evitar dosis altas de citarabina en pacientes mayores de 60 años por incrementar la toxicidad y la mortalidad.

IV
Estey E. 2007
Appelbaum FR 2006

B
[E. Shekelle]
Löwenberg B 2009
NCCN V. 2010

E

En mayores de 60 años no candidatos a quimioterapia intensiva el uso de anticuerpos monoclonales como anti-CD33 (Gemtuzumab) representa una opción con 26% de RC y SLE de 31% a 12 meses

II
[E. Shekelle]
Amadori S. 2005

R

Debido al bajo porcentaje de remisiones y alta incidencia de complicaciones como daño hepático, anafilaxia y enfermedad venooclusiva, además del alto costo, Gemtuzumab no debe usarse de forma rutinaria y debe considerarse como una terapia alternativa en pacientes mayores de 60 años.

B
[E. Shekelle]
Amadori S. 2005

E

El TCPH alogénico con acondicionamiento no mieloablativo es recomendable para pacientes mayores de 60 años y LMA de alto riesgo o en recaída.

II
Bornhäuser 2007
IV
Döhner H. 2010

R

En los mayores de 60 años de edad deberá de considerarse el estado general del paciente debido a que este grupo tiene un mal pronóstico por definición y los tratamientos actuales no han demostrado alcanzar altos porcentajes de remisión completa, por el contrario puede existir mayor comorbilidad asociada a toxicidad.

C
[E. Shekelle]
 Vignetti N. 2007

4.5.4 TRATAMIENTO LPA (INDUCCIÓN A LA REMISIÓN)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	El tratamiento de la LPA de reciente diagnóstico, con la asociación de ácido holo transretinoico (ATRA) más antracíclico (daunorrubicina o idarrubicina), ha logrando 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.	II [E. Shekelle] Huang M. 1988 Sanz Ma. 1999 Martin S. 2008
E	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 reduce también el costo promedio del tratamiento de la LPA comparado con la quimioterapia sola. Tabla 1.	II [E. Shekelle] Huang M. 1988 Sanz M. 1999 Martin S. 2008
R	En todo paciente con diagnóstico de LPA deberá de recibir en la inducción a la remisión ATRA (45 mgs/m ²) e idarrubicina 12 mgs/m ² por 4 días.	B [E. Shekelle] Huang M. 1988 Sanz M. 1999 Martin S. 2008
R	Se recomienda que en todo paciente con sospecha de diagnóstico de LPA inicie tratamiento con ATRA.	B [E. Shekelle] Huang M. 1988 Sanz M. 1999 Martin S. 2008
✓/R	Todos los pacientes deberán recibir tratamiento profiláctico antibacteriano con trimetoprim con sulfametoxazol, antifúngico y antiviral a dosis convencionales.	Buena Práctica Clínica

R	El uso de esteroides Prednisona (0.5 mg/kg/d) los días 1 a 15 sólo en LPA con leucocitos mayores a 10,000/ mm ³ para evitar síndrome de ATRA. La dexametasona 10 mgs cada 12 hrs debe ser iniciado cuando existe la sospecha del síndrome.	B [E. Shekelle] Sanz 2009. NCCN 2.2010
R	La coagulopatía debe ser tratada con plasma fresco rico en crioprecipitados a dosis de 10-15ml/kg/dosis. Se deberá usar ácido aminocaproico a dosis de 100mg/kg/d en infusión continua de 24 horas, en el caso de LPA. No debe usarse heparina en caso de coagulopatía.	III [E. Shekelle] Sanz 2004. NCCN 2.2010
R	Transfusión de concentrados eritrocitarios para mantener la cifra de hemoglobina por arriba de 10gr/dl y aporte plaquetario para mantener recuento plaquetario mayor a 30 x10 ⁹ /L .	III [E. Shekelle] Sanz 2004. NCCN, 2010.
✓/R	Usar factores de crecimiento de colonias de granulocito o granulocito macrófago hasta llevar neutrófilos de 500mm ³ en casos seleccionados.	Buena Práctica Clínica.

4.5.5 TRATAMIENTO LPA (CONSOLIDACIÓN)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	<p>En el tratamiento de consolidación debe evaluarse el grupo de riesgo.</p> <p>Riesgo Bajo: Leucocitos ≤10,000 plaquetas ≥40,000.</p> <p>Riesgo Intermedio: Leucocitos ≤10.000 y plaquetas ≥40,000.</p> <p>Riesgo Alto: >60 años, Leucocitos>10,000.</p>	<p style="text-align: center;">Ib</p> <p style="text-align: center;">[E. Shekelle] Huang M. 1988 Sanz Ma. 2009 Martin S. 2008</p>
R	<p>La terapia de consolidación para LPA se efectúa con dos a tres ciclos de antracíclico más ATRA.</p> <p>En pacientes menores de 60 años con factores de alto riesgo con leucocitos mayores de 10,000x10⁹/L se recomienda usar un ciclo de dosis intermedias o altas dosis de citarabina</p>	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">[E. Shekelle] Sanz Ma. 2009</p>

4.5.6 TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN LPA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E 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</p>	<p>Ib [E. Shekelle] Sanz M. 2009</p>
<p>E En el estudio europeo de Fenaux y col, se observó un menor porcentaje de recaída y una mayor SLE en pacientes que recibieron mantenimiento con ATRA por 15 días cada 3 meses más quimioterapia consistente en mercaptopurina a dosis de 100mg/m²/día y metotrexate a 10mg/m²/semanal.</p>	<p>Ib [E. Shekelle] Fenaux P, 1999.</p>
<p>E El tratamiento de mantenimiento demostró su mayor utilidad en pacientes con cuentas de leucocitos altos en donde se presenta mayor frecuencia la recaída.</p>	<p>Ib [E. Shekelle] Sanz M. 1999 Fenaux P 2001</p>
<p>E En el estudio de Sanz y col. (PETHEMA), que utilizó como tratamiento de mantenimiento ATRA más quimioterapia el rango de recaída fue del 5%. (Cuadro....)</p>	<p>Ib [E. Shekelle] Sanz M. 1999</p>
<p>R Se recomienda el uso de ATRA por 15 días cada tres meses combinado con metotrexate a 10mg/m²/semanal y 6 mercaptopurina 100mg/m²/día.</p>	<p>A [E. Shekelle] Sanz M. 1999 Fenaux P 2001 Sanz M. 2009</p>

4.5.7 TRATAMIENTO DE RECAÍDA EN LPA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E El paciente con recaída LPA y que inicialmente fue tratado con ATRA pueden lograr una segunda RC con el mismo medicamento. El estudio Europeo de Fenaux y col, confirman lo anterior.</p>	<p>II [E. Shekelle] Meloni G. 1997 Camacho. L 2000 Sanz Ma. 2000 Saignet S 2001 Fenaux P 2001</p>

E

El trióxido de Arsénico (TAO) se considera en la actualidad el tratamiento de elección para pacientes con LPA en recaída o enfermedad refractaria.

E

La dosis utilizada de TAO es 0.06 a 2mg/Kg/día hasta lograr la RC, con remisiones reportadas hasta 85%, con RT-PCR negativa en el 78% de los casos.

E

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.

E

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.

E

Otra alternativa de tratamiento es el uso de anti CD33 o gemtuzumab, dado que las células de la LPA expresan en el 100% C33.

E

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.

II

[E. Shekelle]

Meloni G. 1997
Camacho. L 2000
Sanz Ma. 2000
Saignet S 2001
Fenau P 2001

II

[E. Shekelle]

Meloni G. 1997
Camacho. L 2000
Sanz Ma. 2000
Saignet S 2001
Fenau P 2001

II

[E. Shekelle]

Meloni G. 1997
Camacho. L 2000
Sanz Ma. 2000
Saignet S 2001
Fenau P 2001

II

[E. Shekelle]

Meloni G. 1997
Camacho. L 2000
Sanz Ma. 2000
Saignet S 2001
Fenau P 2001

II

[E. Shekelle]

Meloni G. 1997
Camacho. L 2000
Sanz Ma. 2000
Saignet S 2001
Fenau P 2001

II

[E. Shekelle]

Meloni G. 1997
Camacho. L 2000
Sanz Ma. 2000
Saignet S 2001
Fenau P 2001

E

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.

II

[E. Shekelle]

Meloni G. 1997
Camacho. L 2000
Sanz Ma. 2000
Saignet S 2001
Fenaux P 2001

R

En pacientes con recaída o refractarios, como primera elección es utilizar TAO, sin descartar la posibilidad de ATRA + quimioterapia.

En pacientes con segunda remisión completa está indicado el TCPH alogénico y solo deberá de realizarse TCPH autologo en pacientes con Remisión molecular completa y que no cuenten con un donador alogenico.

B

[E. Shekelle]

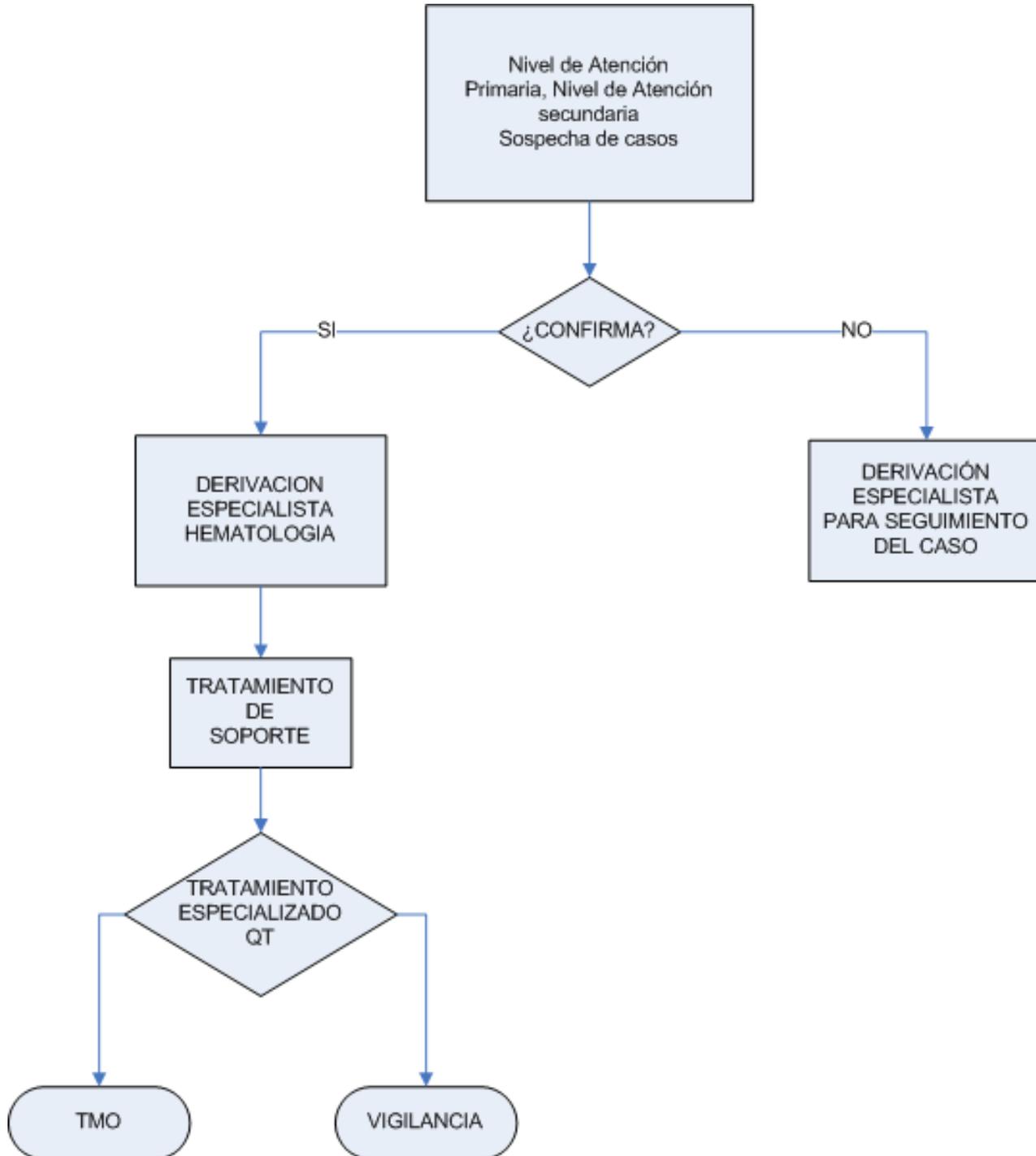
Meloni G. 1997
Camacho. L 2000
Sanz Ma. 2000
Saignet S 2001
Fenaux P 2001

4.6. VIGILANCIA EN LMA

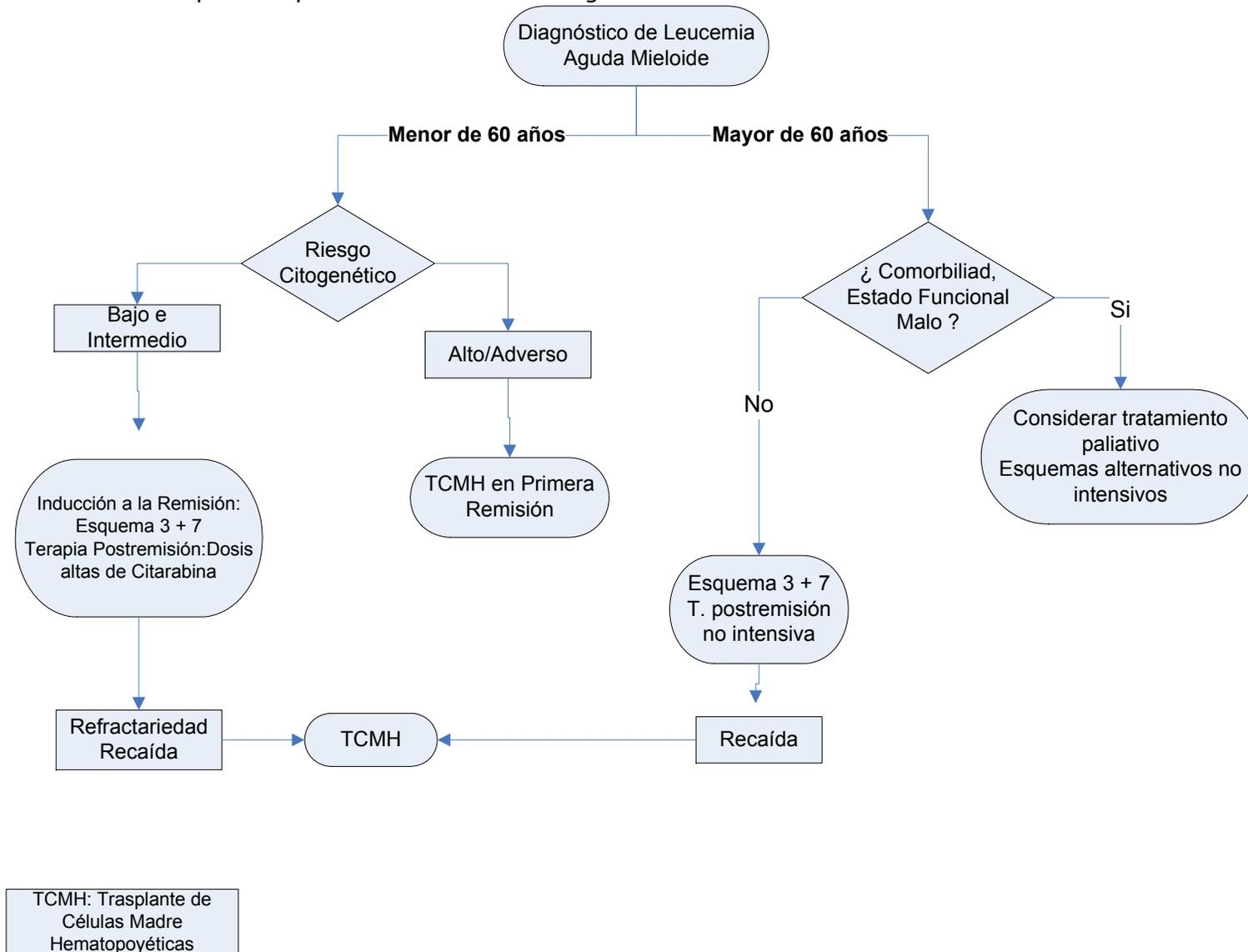
Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	En la vigilancia de LPA se realiza RT-PCR en médula ósea al completar la consolidación. Y cada 3 meses en sangre periférica o médula ósea durante 2 años, para detectar recaída molecular en pacientes con riesgo intermedio y alto.	IV NCCN , 2010
R	Realizar RT-PCR para PML-RARA al final de la consolidación y durante la vigilancia.	D NCCN , 2010
E	En el seguimiento de las LMA no promielocítica, después de la consolidación, realizar citometría hemática completa cada mes, o cada 3 meses por los primeros 2 años y los siguientes 5 años cada 3 a 6 meses. El aspirado de médula ósea solo se recomienda si la citometría hemática es anormal.	IV NCCN , 2010
R	Se recomienda realizar citometría hemática cada 1 a 3 meses durante 2 años después de la consolidación y cada 3 a 6 meses los siguientes 5 años. En caso de citometría hemática anormal realizar aspirado de médula ósea.	D NCCN , 2010

ALGORITMOS

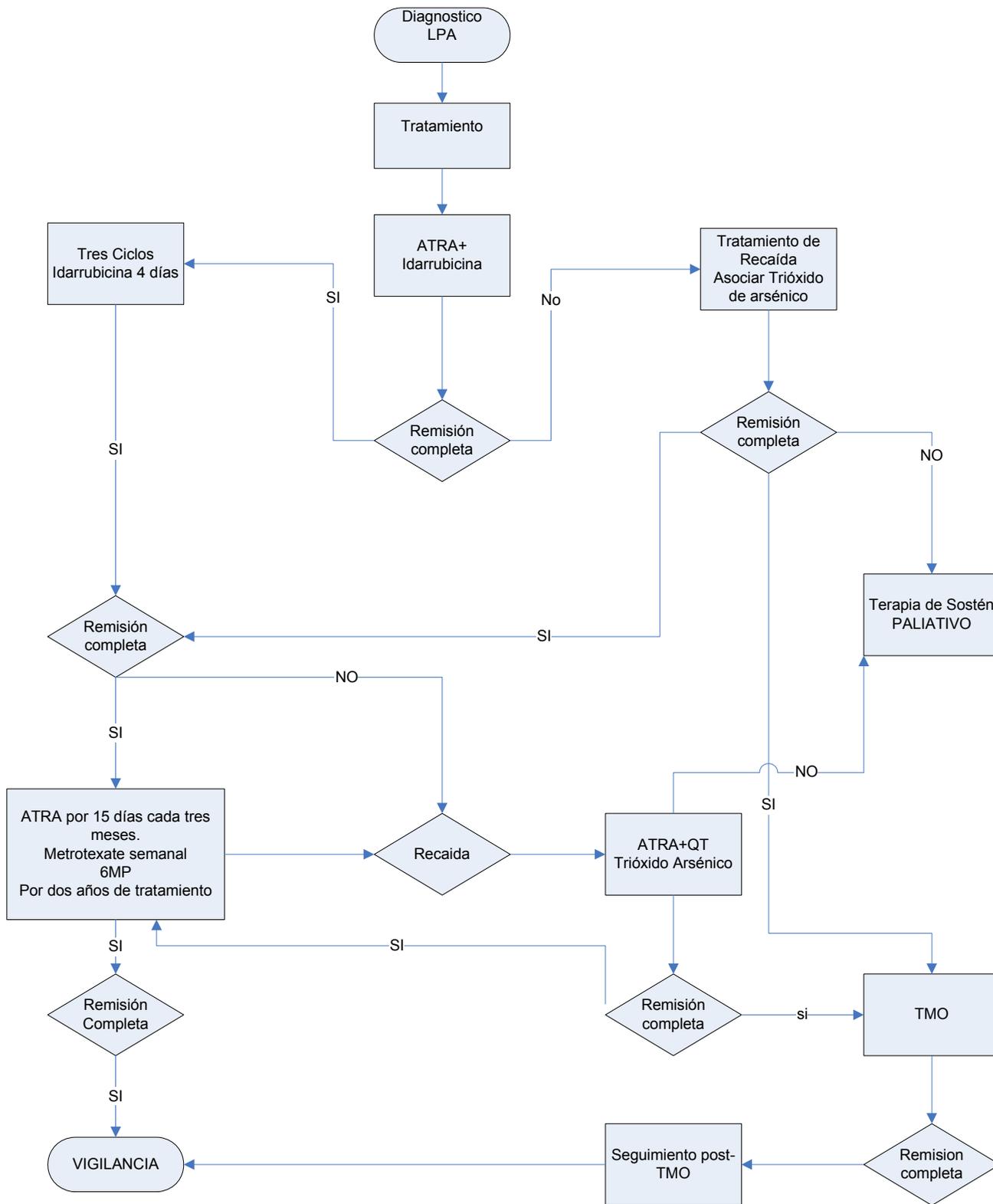
Algoritmo 1. Toma de decisión ante la Leucemia Mieloide Aguda



Algoritmo 2. Tratamiento quimioterápico de la leucemia mieloide aguda



Algoritmo 3. Tratamiento quimioterápico de la leucemia aguda promielocítica



5. DEFINICIONES OPERATIVAS

Criterios de Respuesta

Remisión completa

Aspirado de médula ósea con <5% de blastos
Ausencia de blastos con bastones de Auer;
Ausencia de enfermedad extramedular; cuenta de neutrófilos >1000/dl; cuenta plaquetaria >100,000;
Sin requerimientos transfusionales.

Remisión completa con recuperación incompleta (RCi)

Todos los criterios de remisión completa excepto por neutropenia residual (<1000/ul) o trombocitopenia (100000/ul).

Remisión parcial

Aspirado de médula ósea con 5 a 25% de blastos y disminución de por lo menos 50% de los blastos de la cuenta inicial.

Remisión citogenética completa

Obtener un cariotipo normal en el período en que se obtiene remisión completa morfológica, en pacientes en quienes se obtuvo cariotipo anormal al momento del diagnóstico: valorando 20 metafases en células de la médula ósea.

Remisión molecular completa

No hay definición estándar, depende del blanco molecular

Falla al tratamiento

Enfermedad resistente .

Falla para obtener remisión completa o RCi en los pacientes que sobreviven >7 días después de haber completado el tratamiento con persistencia de blastos en sangre periférica o médula ósea

Muerte en aplasia.

Muerte >7 postquimioterapia, con citopenia; con médula aplásica o hipoplásica, sin evidencia de enfermedad persistente.

Muerte por causa indeterminada.

Muerte que ocurre antes de terminar la quimioterapia o <7 días después de completar el tratamiento.

Recaída.

Aspirado de médula ósea con >5% de blastos o blastos en sangre periférica o enfermedad extramedular.

6 ANEXOS

6.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Ejemplo de un protocolo de Búsqueda

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.

Publicados durante los últimos 5 años.

Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Acute myeloid leukemia. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, diagnosis, drug effects, drug therapy, epidemiology, prevention and control, rehabilitation. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 11 resultados, de los cuales se utilizaron 5 guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron 40 documentos, de los cuales se utilizaron 8 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	2	1
2	TripDatabase	34	4
3	NICE	1	1
4	Singapore Moh Guidelines	0	-
5	AHRQ	1	1
6	SIGN	2	1
Totales		40	8

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de desorden de ansiedad. Se obtuvieron 7 RS, 3 de los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía.

6.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para gradar la evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

ESCALA DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIÓN UTILIZADA EN LA GUÍA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL IMSS (SHEKELLE).

Categorías de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta análisis de estudios clínicos aleatorizados	A. Directamente basada en evidencia categoría I.
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización	B. Directamente basada en evidencia categoría II ó recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías I ó II.
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basada en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas, de evidencias categoría II ó III

6.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

ESCALAS Y CUADROS.

CUADRO 1. ESCALA FUNCIONAL DE KARNOFSKY

Actividades	Puntuación	Equivalente Físico
Normal sin quejas, no síntomas ni signos evidentes de enfermedad	100	Capaz de trabajo y actividad normales, sin necesidad de cuidados especiales
Llevar a cabo una actividad normal con signos o síntomas leves	90	
Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas morbosos	80	
Capaz de cuidarse, incapaz de actividad normal o trabajo activo	70	No apto para el trabajo. Capaz de vivir en la casa, satisfacer la mayoría de sus necesidades. Necesita una ayuda de importancia variable
Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades	60	
Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente	50	
Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales	40	Incapaz de satisfacer sus necesidades, necesita asistencia equivalente a la de un hospital. La enfermedad puede agravarse rápidamente.
Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo	30	
Gravemente enfermo. Tratamiento activo necesario	20	
Moribundo irreversible	10	
Muerto	0	Muerto

CUADRO 2. ESCALA FUNCIONAL ECOG CORRELACIONADA CON LA ESCALA DE KARNOFSKY

Grado ECOG	Descripción	Karnofsky
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo sus actividades sin restricción.	100
1	Restringido en actividad física extenuante, pero capaz de deambular y de llevar a cabo actividades ligeras laborales o del hogar	80-90
2	Ambulatorio, capaz de cuidarse de sí mismo, pero incapaz de llevar a cabo actividades laborales o del hogar, más del 50% del tiempo activo.	60-70
3	Capaz de cuidarse de sí mismo, confinado a descanso (silla, cama, etc) más del 50% del tiempo.	40-50
4	Completamente incapaz. No puede llevar a cabo el cuidado de su persona, totalmente confinado a silla, cama.	≤30

Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale (ECOG-PS) correlacionado a Escala de Karnofsky

CUADRO 3. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS LEUCEMIAS MIELOBLÁSTICAS AGUDAS, DE ACUERDO A LA FAB.	
LMA M0	LMA no diferenciada
LMA M1.	LMA con diferenciación mínima
LMA M2	LMA con maduración
1. LMA M3	1. Leucemia promielocítica con granulocitos hipergranulares anormales.
2. LMA M3V	2. Leucemia promielocítica con progranulocitos hipogranulares anormales
1. LMA M4	1. Leucemia mielomonocítica.
2. LMA M4eo	2. Leucemia mielomonocítica con eosinofilia. >5% de eosinófilos y células con gránulos basófilos y eosinófilos más las características de M4.
1. LMA M5a	1. Leucemia monocítica poco diferenciada.
2. LMA M5b	2. Leucemia monocítica bien diferenciada.
LMA M6	Leucemia eritroide, displasia y predominancia de la serie eritroide
LMA M7	Leucemia megacariocítica.

Bennett J, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, Sultan C (1976). «Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group» *Br J Haematol.* Vol. 33. n.º 4. pp. 451-8.

CUADRO 4.- CLASIFICACIÓN DE LA WHO PARA LMA.

1. LAM con translocaciones recurrentes
 - LAM con t(8:21)(q22;q22)
 - LAM con t(15;17)(q22;q221) (M3,M3V)
 - LAM con inv (16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22)(M4Eo)
 - LAM con t(v:11q23)
2. LAM con displasia multilinaje
 - LAM con síndrome mielodisplásico previo
 - LAM sin síndrome mielodisplásico previo
3. LAM relacionada al tratamiento
 - LAM relacionada a agentes alquilantes
 - LAM relacionada a epipodofilotoxinas
4. Otros tipos
 - LAM 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.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Lyon, France:IARC Press:2008.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2008; 114(5):937-951.

CUADRO 5. CLASIFICACIÓN DE LA WHO PARA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA Y NEOPLASIAS PRECURSORAS RELACIONADAS Y LEUCEMIA AGUDA DE LINAJE AMBIGUO

Leucemia mieloblástica aguda con anormalidades 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 conb 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

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Lyon, France:IARC Press:2008.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2008; 114(5):937-951.

CUADRO 6. GRUPOS DE RIESGO EN LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA

LAP Grupos de Riesgo	
Riesgo	Criterios
Bajo	Leucocitos < $10 \times 10^9/L$ Plaquetas $\pm 40 \times 10^9/L$
Intermedio	Leucocitos < $10 \times 10^9/L$ Plaquetas $\pm 40 \times 10^9/L$
Alto	Leucocitos $\pm 10 \times 10^9/L$

CUADRO 7.-CORRELACIÓN MORFOLÓGICA /CITOQUÍMICA IMUNOFENOTIPO /CARIOTIPO

Criterio Morfológico	Citoquímica	inmunofenotipo	citogénica
M0:Mieloblastos indiferenciados	MPO <3%	CD34,CD117	
M1:Mieloblastos sin diferenciación	MPO <3%	CD13,CD117	t(9:22) inv(3)
M2:Mieloblastos con maduración	MPO<3%	CD13,CD33	t(8:21) t(6:9)
M3a Clásica promielocítica M3v Microcítica hipogranular	MPO	CD13,CD33	t(15:17) t(11:17)
M4 Mielomonoblástica	MPO	Cloroacetato esterasa	CD33,CD 64, CD13,CD14, CD 64
M5 Monoblástica M5b Promonocitos/monoblastos		Butirato esterasa	CD14, CD 65
M6 Eritroblastos	PAS		GLI A
M7 Megacarioblástica	PAS		CD41,CD42,CD61 t:(1:22), del5q

CUADRO 8. SENSIBILIDAD DE LOS PROCEDIMIENTOS PARA DETERMINAR ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL.

Técnica	Blastos por 100,000 Cel. Nucleadas
Microscopia estándar en RC	5,000
Cariotipo (20 mitosis)	5,000
Inmunofenotipo	10
Reacción en cadena de polimerasa	0.1
FISH	0.1

Nota: las cifras descritas son las sensibilidades máximas descritas para cada procedimiento y podrían no ser reproducibles siempre en cada paciente.

CUADRO 9. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA PARA PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.

INDUCCION A LA REMISION	Días del ciclo
Citarabina 100mg / m ² SC , IV para infusión continua de 24 horas	1 a 7
Daunorrubicina 45- 60 mg /m ² SC, IV para infusión de 30 minutos, cada 24 horas por 3 días.	1,2,3
o Idarubicina 12 mg /m ² SC, IV para infusión de 30 minutos, cada 24 horas.	1,2,3

Profilaxis a SNC	
Metotrexate 12mg Intratecal	Día 1 del ciclo.
Citarabina 40mg Intratecal	Día 1
Dexametasona 4mg intratecal	Día 1

Esquema Postremision	Dias del Ciclo
Citarabina 3000 mg /m ² SC, IV para infusión de 3 horas, cada 12 horas, por 6 dosis.	1,3,5
Recibirán un ciclo con intervalo de tres a cuatro semanas, considerando su recuperación hematopoyetica	
Los pacientes que cuenten con donador HLA compatible se deberán referir a TCPH	

Tabla 1

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
Desfavorable/ Adverso	Cariotipo complejo (+3 alteraciones) 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

Alteraciones en pacientes con cariotipo normal Implicaciones biológicas y clínicas	
FLT3	Receptor de tirosina quinasa, participa en la proliferación y diferenciación celular. Mutado hasta en el 30% de pacientes con LMA. Principalmente aquellos con cariotipo normal. Mal pronóstico.
NPM1	Gen del Nucleofosmina. Se encuentra en nucléolos, participa en la biogénesis de ribosomas, mantenimiento de la estabilidad génica y regula actividad del gen p53. Presente en el 25 a 35% de casos, sobretodo en FLT3+. Se asocia a sexo femenino, hiperleucocitosis y DHL elevada.
MLL	Gen de linaje leucémico mixto: Se asocia a RC cortas. Presente en el 6 a 12% de los pacientes, quienes idealmente deben recibir TMO.
CEBPA	Factor de transcripción: promotor de maduración de progenitores mieloides en neutrófilos. Se asocia a buen pronóstico.

TABLA 2 . ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA PARA PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.

Inducción a la Remisión	Días del ciclo
Citarabina 100mg / m ² SC disuelta en 1000 ml /m ² SC de solución salina , IV para infusión continua de 24 horas	1 a 7
Daunorrubicina 45- 60 mg /m ² SC disuelta en 100 ml de sol. salina al 0.9%, IV para infusión de 30 minutos, cada 24 horas por 3 días (días 1, 2 y 3)	1,2,3
o Idarubicina 12 mg /m ² SC disuelta en 100 ml de sol. salina al 0.9%, IV para infusión de 30 minutos, cada 24 horas por 3 días (días 1, 2 y 3)	1,2,3

Esquema de Postremisión	Días del Ciclo
Citarabina 3000 mg /m ² SC disuelta en 1000 ml de solución salina 1000cc , IV para infusión de 3 horas, cada 12 horas, por 6 dosis (días 1,3,5)	1,3,5
Cada 30 días por 4 ciclos.	
Connsiderar Alotrasplante en casos de alto riesgo	

6.4. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL ADULTO

Clave	Principio activo	Dosis	Presentación	Tiempo (periodo de uso)	Indicaciones	Contraindicaciones e interacciones
Analgesicos						
0104	Paracetamol	500mg-1g(r). c/6 horas	Tabletas de 500 mg(s)	30 días	Analgesia y antipirético	Alcohol, anticonvulsivantes, ácido acetilsalicílico, isoniazida, anticoagulantes orales, fenotiazidas
Antiinflamatorios no esteroideos						
2106	Tramadol	50-100 mg c/8 hrs	Ampula de 100 mg(s)	14 días	Analgesia	Tríclicos, Inhibidores de la recaptura de serotonina, antipsicóticos, carbamazepina, warfarina
Antiemeticos						
1243	Metoclopramida	10 mg cada 8 horas.	Solución inyectable 10 mg(s)/2 ml	3-5 días	Náusea, vómito. Reflujo gastroesofágico. Gastroparesia	
1242	Metoclopramida	10 mg cada 8 horas.	Tabletas 10 mg(s)	3-5 días	Náusea, vómito. Reflujo gastroesofágico. Gastroparesia	
2195	Ondasentron	Una tableta cada 8 horas, una a dos horas antes de la radioterapia. El tratamiento puede ser por cinco días.	Tabletas de 8 mg(s)	96 ampulas en 2 meses.	Náusea y vómito secundarios a quimioterapia y radioterapia antineoplásica.	
5428	Ondasentron	1 ampula 15 minutos antes de la quimioterapia y posteriormente cada 8 hrs	Ampulas de 8 mg(s)	20 tabletas	Náusea y vómito secundarios a quimioterapia y radioterapia antineoplásica.	
2100	Buprenorfina	1 tableta sublingual c/12 hrs	Tableta sublingual 0.2mg	3 días	Analgesia	
4026	Buprenorfina	Media ampolleta SC c/12 hrs	Solución Inyectable 0.30 mg/ml.	3 días	Analgesia	

Agentes Quimioterápicos						
4228	Daunorubicina	45-60 mg(s)/m ² /SC	Ampulas de 20 mg(s)			Leucemia mieloblástica aguda
1760	Methotrexate	12.5 mg/m ² /DU.	Ámpulas de 50 mg	De acuerdo a estatus SNC		
1775	Cítarabina	3 g/m ² /SC	1,3,5	3 días		Leucemia mieloblástica aguda,

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Amadori S, Suciú S, Stasi R et al. Gemtuzumab ozogamicin as single-agent treatment for frail patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-15B, a phase 2 study of the EORTC and GIMEALG. *Leukemia* 2005; 19: 1768-1733.
2. Appelbaum FR, Gundacker H. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107: 3481-3485.
3. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*. 1990; 75: 27-32.
4. Bjergaard JP y cols. Genetic pathways in the pathogenesis of therapy related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Hemathology* 2007; 392-397.
5. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58: 4173-4179.
6. Bornhauser M, Illmer T, Schaich M, Soucek et al. Improved outcome after stem-cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML. *Blood* 2007; 107: 2264-2265.
7. Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2007; 44: 259-266.
8. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t (8; 21) (q22; q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3767-3775.
9. Carolina Arbuthnot, Jonathan T. Wilde. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood Reviews*, 2006; 17: 71-97.
10. Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): ii58-ii59, 2008
11. Deschler B y col. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107: 2099-107.
12. Döhner H y col. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453-474.
13. Dönner H y col. Implications of molecular characterization of acute myeloid leukemia. *Hematology* 2007: 412-419
14. Estey E. Acute myeloid leukemia in older patients. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1908-1915.
15. Fey M y col. Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO

16. Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Post-remission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association 9803 trial. *Blood*. 2007; 109: 5129-5135.
17. Grimwade D. Impact of cytogenetics on clinical outcome in AML. In: Karp JE, ed. *Acute Myelogenous Leukemia*. Totowa, New Jersey: Human Press; 2007:177-192
18. Gunnar J y col. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decisión to treat and outcomes from the Swedish Leukemia Registry. *Blood*; 2009;113:4179-87.
19. Hann IM, Stevens RF, Goldstone A et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and young adults with acute myeloid leukaemia. Results of the medical research council's 10th AML Trial *Blood* 1997; 89: 2311-2318.
20. Hewlett J, Kopecky K, Head D. et al. A prospective evaluation of the roles of allogeneic marrow transplantation and low-dose monthly maintenance chemotherapy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia. A Southwest Oncology Group Study. *Leukemia* 1996; 9: 562-569.
21. Kalaycio M, Advani A, Pohlma B et al. Timed sequential induction chemotherapy and risk-adapted postremission therapy for acute myelogenous leukemia. *Am J. Hematol* 2008; 83: 831-834.
22. Kolitz JE. Acute leukemias in adults. *Rakel. Current Therapy* 2008. Section 6. 2008:441-446
23. Koreth J, Schlenk R, Kopeck KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009; 301: 2349-2361.
24. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1235- 1248.
25. Löwenberg B, van Putten W, Theobald M. et al Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 743-745.
26. Löwenberg B. Acute Myeloid Leukemia: The Challenge of capturing disease variety. *Hematology* 2008:1-11
27. Marcucci G, Mrozek K, Ruppert A, et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv (16): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5705-5717.
28. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 896- 903.
29. McKenney AM y col. Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009 (23): 633-654
30. Miguel A. Sanz, Martin S. Tallman, and Francesco Lo-Coco. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 2005; 105:3019-3025.

31. Miguel A. Sanz, Martin S. Tallman, Francesco Lo-Coco. Practice Points, Consensus, and Controversial Issues in the Management of Patients with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. *The Oncologist* 2005;10:806–814.
32. Milanés M T y col. Aspectos clínicos y epidemiológicos de la leucemia mieloide aguda en el anciano. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 2002;18(1):25-33.
33. Ministerio de Salud . Guía clínica leucemia del adulto. Santiago: Minsal, 2007.
34. Montesinos JJ. Nuevos conceptos en la biología molecular de la leucemia mieloide aguda. *Gac Med Mex*. Vol 138 No.1, 2002.67.
35. Morra E y cols. Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: Practice Guidelines by the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2009; 94(1): 102-112
36. Morra E, Barosi G, Bosi et al. Clinical management of primary non-APL acute myeloid leukemia: practice Guidelines by yhe Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2009; 94: 102-112.
37. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia, V.2.2010.
38. Ravandi F, Burnett AK, Agura ED et al. Progress in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 110: 1900-1910.
39. Rubnitz JE y col. Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 24(2010) 35-63.
40. Schiffer C. Clinical features, diagnosis and prognosis of acute myeloid leukemia- I.*
41. Shabbir MH y col. Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years. *Cancer* 2009;115:2903-11.
42. Wiernik PH, Banks PL, Case DC et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 313-319.
43. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first remission: a meta-analysis. *Cancer* 2005; 103: 1652-1658.
44. Zhen-Yi Wang and Zhu Chen. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*, 2008; 111(5): 2505-15.

8. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS
NOMBRE

Dr. Santiago Rico Aguilar

Dr. Dr. Francisco Rodríguez Ruiz

Sr. Carlos Hernández Bautista

Lic. Cecilia Esquivel González

CARGO/ADSCRIPCIÓN

Jefe de Prestaciones Médicas
Delegación Campeche, Campeche

Director
HGZ/MF No. 1
Campeche, Campeche

Mensajería
División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

Edición
División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
(Comisionada UMAE HE CMN La Raza)

9. COMITÉ ACADÉMICO

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad/ CUMAE

División de Excelencia Clínica

Instituto Mexicano del Seguro Social/ IMSS

Dr. Mario Madrazo Navarro	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Sonia P. de Santillana Hernández	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Dr. Gonzalo Pol Kippes	Comisionado a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO

DIRECTORIO SECTORIAL Y DIRECTORIO INSTITUCIONAL

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos

Secretario de Salud

**Instituto Mexicano del Seguro
Social / IMSS**

Mtro. Daniel Karam Toumeh

Director General

**Instituto de Seguridad y Servicios
Sociales para los Trabajadores del
Estado / ISSSTE**

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares

Director General

**Sistema Nacional para el Desarrollo
Integral de la Familia / DIF**

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morin

Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza

Director General

Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván

Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Secretario del Consejo de Salubridad General

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. Mario Madrazo Navarro

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

11. COMITÉ NACIONAL GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaría de Innovación y Calidad	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Ávila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Julio Sotelo Morales Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin Representante del Consejo de Salubridad General	Titular
Gral. Bgda. M.C. Efrén Alberto Pichardo Reyes Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Contra Almirante SSN MC Miguel Ángel López Campos Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo Director General Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Ma. Cecilia Amerena Serna Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
M. en A. María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y suplente del presidente
Dr. Franklin Libenson Violante Secretaría de Salud y Directora General del Instituto de Salud del Estado de México	Titular 2008-2009
Dr. Luis Felipe Graham Zapata Secretario de Salud del Estado de Tabasco	Titular 2008-2009
Dr. Juan Guillermo Mansur Arzola Secretario de Salud y Director General del OPD de Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2008-2009
Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Jorge Elías Dib Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Act. Cuauhtémoc Valdés Olmedo Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Juan Víctor Manuel Lara Vélez Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, AC	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simon Sauma Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Secretario Técnico