Recomendaciones PETHEMA 2014 para el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes de edad mayor o igual a 65 Años y/o en aquellos no candidatos a quimioterapia intensiva

Inducción a la Remisión con Fludarabina oral y bajas dosis de citarabina subcutánea (FLUGA). Intensificación en pacientes menores de 71 años de riesgo favorable. Mantenimiento con 6 Ciclos de Dosis Bajas de Quimioterapia en el Resto de Pacientes (Mini-FLUGA)

Apoyo Clínico

Pau Montesinos, M.D.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Bulevard sud S/N
46026 València, Spain
Tel 1: +34 96 124 58 76
Tel 2: +34 96 124 40 00 Ext 411966
Fax: +34 96 124 62 01
montesinos_pau@gva.es

Miguel A. Sanz, M.D.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Bulevard sud S/N
46026 València, Spain
Tel 1: +34 96 124 58 75
Fax: +34 96 124 62 01
msanz@uv.es

Este documento es simplemente una guía para el tratamiento del anciano y del paciente "unfit" con LMA de nuevo diagnóstico.

Estas recomendaciones han sido acordadas y aprobadas por el Comité Científico del Grupo PETHEMA.

RESUMEN DE LA GUÍA TERAPÉUTICA

Fases y duración del tratamiento	→ **Ciclo 1 de quimioterapia** con FLUGA: • Fludarabina 40 mg/m^2/d VO (ambulatorio) o 25 mg/m^2/d IV (hospitalizado) días 2 a 6; se suprime el día 6 en pacientes de edad ≥ 75 años. • Citarabina 75 mg/m^2/d SC (ambulatorio) o IV (hospitalizado) días 2 a 5. • Priming con G-CSF 5 microgr/kg/d SC días 1 a 3; solo día 1 si leucocitos > 10 x 10^9/L, no dar si > 25 x 10^9/L. → **Ciclos 2 a 3 de quimioterapia**: • ECOG 0-1, edad < 71 años y cariotipo normal o favorable: 1 ciclo de IDA + ARA-C (3+7), seguido de 1 ciclo adicional de FLUGA y recolección de PHSP. • Resto de los pacientes: 2 ciclos adicionales de FLUGA. → **Intensificación con trasplante autólogo** (acondicionamiento BEA con 1 gr/m^2 de Ara-C) o **IDA + ARA-C** (3+7): en pacientes con ECOG 0-1, edad < 71 años y cariotipo normal o favorable en RC o RCi tras el ciclo 2 de quimioterapia de inducción (3+7). → **Mantenimiento:** en el resto de pacientes se administrarán 6 ciclos mensuales de quimioterapia de baja intensidad con biterapia (Mini-FLUGA): Citarabina 75 mg/m^2/d SC + fludarabina 40 mg/m^2/d VO días días 1 y 2.
Criterios de ingreso para quimioterapia	Con la administración de quimioterapia semi-intensiva se pretende aumentar las posibilidades de manejo ambulatorio de la LMA en el anciano. Con el fin de ayudar y homogeneizar la toma de decisiones, se establecen unos criterios para administrar la quimioterapia en régimen de hospitalización o ambulatorio. El subgrupo de pacientes que vaya a recibir quimioterapia intensiva (ECOG 0-1, edad < 71 años y cariotipo normal o favorable) deberá hacerlo en régimen de hospitalización.
Tratamiento de soporte	Se considera un pilar fundamental para el éxito terapéutico

ESQUEMA TERAPÉUTICO PROPUESTO

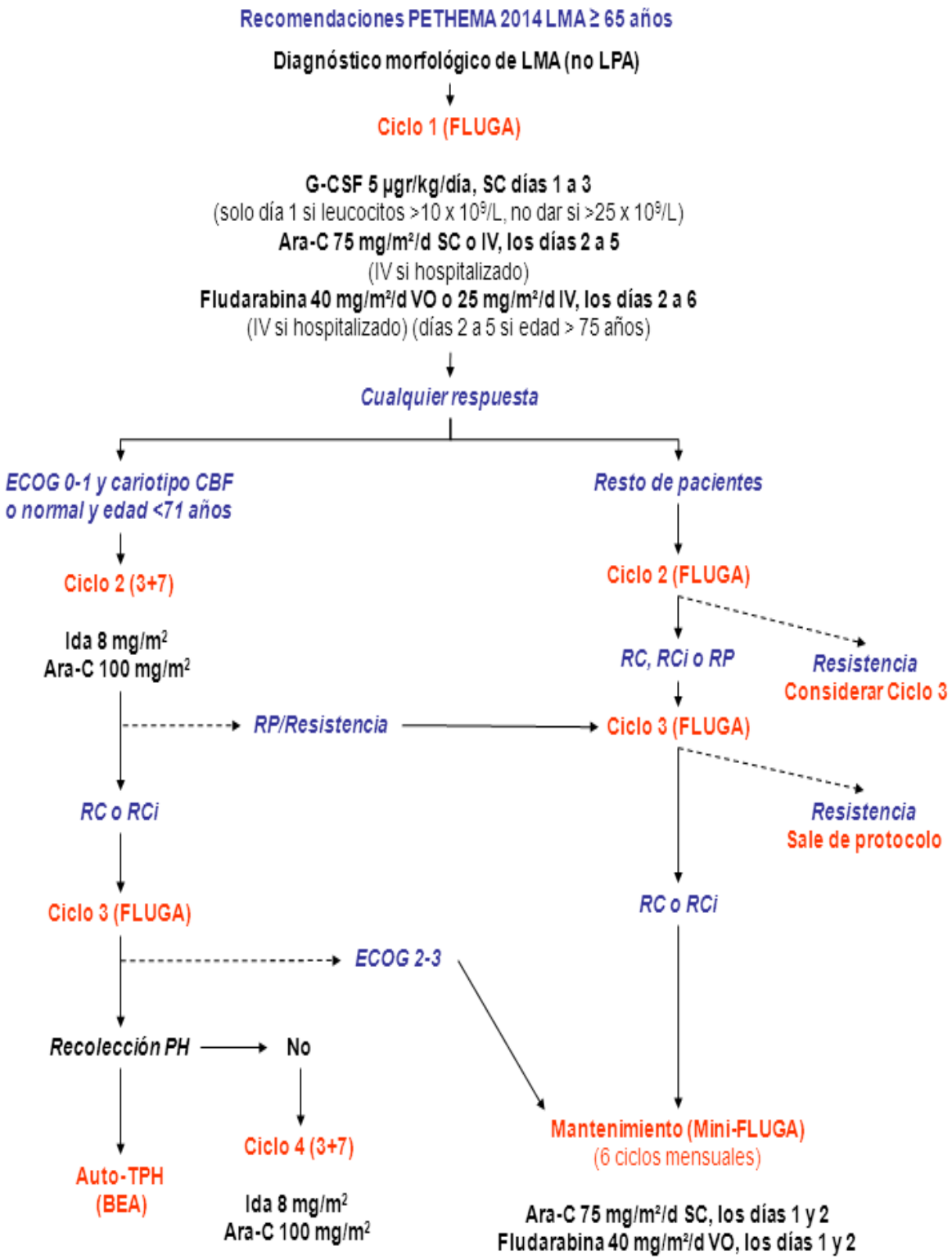

TABLA DE CONTENIDOS

SECCIÓN **PÁGINA**

RESUMEN DE LA GUÍA TERAPÉUTICA **2**

ESQUEMA TERAPÉUTICO PROPUESTO **3**

1. INTRODUCCIÓN **5**

1.1. ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA LMA EN PACIENTES ANCIANOS 5
1.2. RESULTADOS DE LA GUÍA ASISTENCIAL CON ESQUEMA FLUGA 6
1.3. JUSTIFICACIÓN DEL NUEVO PROTOCOLO DE TRATAMIENTO RECOMENDADO 8

2. OBJETIVOS **9**

3. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA **10**

3.1. ESTUDIOS DE LABORATORIO 10
3.2. ESTRATIFICACIÓN GENÉTICA SEGÚN EL RIESGO DE RECAÍDA 11

4. GUÍA DE TRATAMIENTO **13**

4.1. PRIMER CICLO DE FLUGA EN TODOS LOS PACIENTES 13
4.2. TRATAMIENTO DE PACIENTES DE RIESGO ESTÁNDAR Y/O MAYORES DE 70 AÑOS 16
4.3. TRATAMIENTO INTENSIFICADO EN PACIENTES DE EDAD < 71 AÑOS Y LMA DE RIESGO FAVORABLE 17

5. MEDIDAS DE SOPORTE ACONSEJADAS DURANTE LOS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA **21**

5.1. HIDRATACIÓN 21
5.2. SÍNDROME DE LISIS TUMORAL (SOLO SI LMA EN ACTIVIDAD) 21
5.3. TRANSFUSIONES 22
5.4. ANTICOAGULANTES 22
5.5. FACTORES DE CRECIMIENTO 22
5.6. ANTIEMÉTICOS 23
5.7. INFECCIONES 23

6. CRITERIOS DE RESPUESTA Y RECAÍDA **24**

6.1. REMISIÓN COMPLETA 24
6.2. REMISIÓN COMPLETA CON RECUPERACIÓN PLAQUETARIA INCOMPLETA (RCI) 25
6.3. REMISIÓN PARCIAL 25
6.4. FRACASO TERAPÉUTICO 25

7. FIN DEL TRATAMIENTO **26**

8. MONITORIZACIÓN CLÍNICA Y ANALÍTICA **27**

8.1. BALANCE INICIAL DE LA LMA 27
8.2. CONTROLES ANALÍTICOS 28
8.3. ESTUDIOS DE MÉDULA ÓSEA Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA 29

9. FORMULACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS **32**

9.1. FLUDARABINA 32
9.2. CITARABINA 37

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS **40**

11. REFERENCIAS **41**

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Estado actual del tratamiento de la LMA en pacientes ancianos

Las actuales recomendaciones para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes ancianos (de edad mayor o igual a 65 años) de nuevo diagnóstico incluyen diferentes opciones terapéuticas, desde la administración de quimioterapia intensiva, pasando por la quimioterapia de baja intensidad con citarabina, hasta el tratamiento de soporte con transfusiones y antibióticos.[1] Diversos estudios han demostrado que la obtención de la remisión completa (RC) tras inducción con quimioterapia intensiva, generalmente con la combinación de antraciclinas y citarabina, puede prolongar la mediana de supervivencia en estos pacientes, pasando de solo 2-3 meses a 6-12 meses.[1] Sin embargo, estos resultados provienen de series seleccionadas de pacientes considerados candidatos a quimioterapia intensiva a pesar de tener una edad superior a 65 años. En consecuencia, estos resultados no se pueden extrapolar a la totalidad de los pacientes con LMA y edad ≥ 65 años,[2,3] generalmente con patologías asociadas y mala tolerancia a los tratamientos, y por lo tanto no candidatos para recibir quimioterapia intensiva. De hecho, según datos aportados por varios registros epidemiológicos un 30-70% de los pacientes mayores de 65 años no recibirán quimioterapia de inducción y por lo tanto no tendrán la posibilidad de alcanzar la RC y prolongar su supervivencia.[2,3] Por otro lado, incluso en los pacientes que sean considerados aptos para recibir quimioterapia agresiva de inducción y obtengan una RC, el médico se verá con frecuencia ante la imposibilidad de continuar con un tratamiento potencialmente curativo que incluya quimioterapia intensiva de consolidación e intensificación (generalmente con trasplante autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos). Si a esto añadimos que la LMA del anciano tiene con más frecuencia unas características biológicas de mal pronóstico,[1] la tasa de supervivencia a largo plazo será sensiblemente inferior a la de los pacientes jóvenes con LMA tratados con quimioterapia intensiva. Así, los registros y series de pacientes mayores de 60-65 años tratados con quimioterapia intensiva muestran tasas de supervivencia en torno al 15-20% al año y al 5-10% a los 5 años. Otra opción terapéutica para pacientes mayores de 65 años sería la quimioterapia a dosis bajas con citarabina subcutánea, pero esta opción es relativamente tóxica, con tasas de RC descritas inferiores a 30%, y solo se ha demostrado superior al tratamiento de soporte combinado con hidroxiurea.[4]

Ante los pobres resultados del tratamiento con quimioterapia intensiva o de baja intensidad en el paciente anciano con LMA son necesarias alternativas terapéuticas. No cabe duda de que en el algoritmo terapéutico debe incluirse el tratamiento con nuevos agentes terapéuticos en el contexto de un ensayo clínico (por ejemplo, terapia dirigida a dianas moleculares, citostáticos experimentales con nuevos mecanismos de acción, o terapia de regulación epigenética). Sin embargo, serán muy pocos los pacientes que se encuentren en situación de poder recibir un agente experimental de manera controlada, ya sea porque en su Hospital de referencia no se encuentren abiertos ensayos clínicos para su enfermedad, o porque el paciente no cumpla con los

criterios de inclusión/exclusión.[5] Ante este panorama, y como antes hemos señalado, es posible que la mayoría de los pacientes mayores de 65 años, así como aquellos menores de 65 años con comorbilidades asociadas, no tengan alternativas terapéuticas adecuadas y tan solo reciban tratamiento de soporte con transfusiones y antibioterapia a demanda para su LMA. Además, muchos médicos pueden verse abocados a indicar nuevos tratamientos experimentales de elevado coste, fuera de un ensayo clínico, y sin que se haya demostrado mayor eficacia respecto a los tratamientos convencionales. Un ejemplo de esta circunstancia sería el uso de agentes hipometilantes, que aunque pueden presentar en algunos casos eficacia antileucémica (aceptable tolerabilidad y tasas descritas de RC entre 10% y 20%), no han demostrado hasta la fecha un beneficio clínico sustancial en esta población que justifique su uso sistemático fuera del contexto de un ensayo clínico.

Con estos antecedentes, desde el grupo cooperativo Programa Español para el Tratamiento en Hematología (PETHEMA) se propusieron unas guías para el tratamiento de la LMA en pacientes de edad ≥ a 65 años y/o no elegibles para recibir quimioterapia intensiva (PETHEMA LMA2011 >65 años), con el objetivo fundamental de ampliar el porcentaje de pacientes que recibieran un tratamiento activo para su LMA. El tratamiento estaba basado en fármacos comercializados, asequibles y de fácil manejo (preferentemente ambulatorio): esquema FLUGA.

1.2. Resultados de la guía asistencial con esquema FLUGA

Del análisis retrospectivo derivado del Registro Epidemiológico de LMA del adulto de PETHEMA[6,7] se derivan las siguientes conclusiones:

1) El esquema terapéutico FLUGA se acompaña de una mortalidad en inducción del 11%, significativamente más bajo que el 23% observado con el protocolo LMA2007 basado en quimioterapia intensiva con antraciclinas y citarabina (2+5).

2) Los pacientes tratados con FLUGA tuvieron una mediana de edad a la presentación de 76 años, significativamente inferior a los 70 años del protocolo LMA2007.

3) La tasa de RC observada con el ciclo 1 de FLUGA fue del 25%, aumentando hasta el 46% tras el segundo o tercer ciclo de FLUGA. Esta tasa de RC fue similar al 46% observado tras 1 o 2 ciclos de inducción con quimioterapia intensiva en el protocolo LMA2007.

4) Hasta un 40% de los ciclos de FLUGA fueron administrados íntegramente de forma ambulatoria, mientras la práctica totalidad de los ciclos de quimioterapia intensiva fueron administrados en régimen de hospitalización.

5) En pacientes de edad mayor o igual de 70 años, la SG al año fue significativamente mejor con el esquema FLUGA comparado con el PETHEMA LMA2007 (40% vs 24%, p=0.03). Ambos grupos fueron comparables en cuanto a sus características basales, excepto en la edad (77 vs 74 años, respectivamente).

6) En pacientes de edad entre 65 y 69 años, la SG al año fue similar con el esquema FLUGA comparado con el PETHEMA LMA2007 (44% vs 38%). La tasa de RC con FLUGA fue del 30%, siendo inferior al 54% observado con 2+5 (p=0.09). Sin embargo, comparado con el protocolo LMA2007, los pacientes con este rango de edad tratados con FLUGA tenían peores características (más LMA secundaria, más cariotipos adversos, p=0.12 y p=0.06, respectivamente). Este dato denota que el tratamiento con FLUGA, al menos para este rango de edad, fue ofrecido más frecuentemente a pacientes con malas características y previsiblemente menos quimiosensibles.

7) A pesar del mantenimiento con 6 ciclos de monoterapia alternante con Ara-C y Fludarabina ofrecido en el esquema FLUGA, se produjeron muchas recaídas precoces.

8) En cuanto a los factores pronósticos para la SG, en el análisis conjunto de pacientes mayores tratados según esquemas FLUGA o PETHEMA LMA2007, se observó una mejoría significativa de la SG en aquellos pacientes con cariotipo normal (con independencia del estado mutacional de NPM1, CEBPA y FLT3), así como en aquellos que obtuvieron RC (tras 1 o más ciclos de inducción).

9) Desde el momento en que se ofrecieron las guías terapéuticas PETHEMA LMA2011 con FLUGA, se incluyeron 441 pacientes de edad mayor o igual a 65 años en el registro epidemiológico. La distribución de los tratamientos ofrecidos a los pacientes de las 45 instituciones que reportaron casos fue la siguiente:

- Abstención terapéutica 151 (34%). Mediana de edad 81 años.
- FLUGA 138 (32%). Mediana de edad 76 años.
- Quimioterapia intensiva 105 (24%). Mediana de edad 70 años.
- Hipometilantes 31 (7%). Mediana de edad 74 años.
- Ensayo clínico 16 (3%). Mediana de edad 72 años.

En consecuencia, podemos afirmar que a pesar de haberse ofrecido un esquema semi-intensivo que permitiera ampliar el porcentaje de pacientes mayores tratados activamente, muchos centros participantes aún optaron por estrategias de soporte en esta población potencialmente “tratable”. Además, en un porcentaje sustancial de pacientes (sobre todo, como hemos visto, en pacientes de edad entre 65 y 70 años) se optó por administrar quimioterapia intensiva. De hecho, la opción de tratamiento intensivo en pacientes mayores de 65 años con una intención curativa sigue siendo razonable en aquellos pacientes con buen estado general. Sin embargo, según los datos del registro epidemiológico PETHEMA, de los 421 pacientes de edad entre 65 y 75 años tratados con protocolos de quimioterapia intensiva antes del año 2011, tan solo 18 (4%) tuvieron una RC de duración >36 meses.

Desafortunadamente, respecto a los ensayos clínicos, aunque sean conceptualmente la primera opción para estos pacientes, sigue siendo muy limitada su disponibilidad en el ámbito de las instituciones participantes en el Registro epidemiológico.

1.3. Justificación del nuevo protocolo de tratamiento recomendado

Estas guías de tratamiento se sustentan en tres pilares:

1) El tratamiento en pacientes mayores de 70 años no sufre grandes modificaciones, ya que se ha demostrado mejor (o al menos igual) que la quimioterapia intensiva, pero con un menor coste tóxico, igualando la supervivencia de estos pacientes a la de los menores de 70 años (40% al año). Sin embargo, aún cabría mejorar el tratamiento de mantenimiento con el fin de prolongar la duración de la respuesta para así mejorar la supervivencia. En este sentido, la combinación sinérgica de fludarabina y Ara-C simultáneos en mantenimiento (Mini-FLUGA), podría resultar más eficaz que la monoterapia alternante ofrecida en las guías PETHEMA LMA2011.

2) En los pacientes de 70 años o menos, la administración selectiva de quimioterapia intensiva en un intento curativo podría ser beneficiosa en aquellos pacientes con mejor quimiosensibilidad (cariotipos normales o CBF) y buen estado general (ECOG 0-1). Sin embargo, ofrecer una primera inducción con esquemas intensivos se acompaña de una elevada mortalidad inicial, por lo que podría iniciarse el tratamiento de inducción con FLUGA y administrar un segundo ciclo con quimioterapia intensiva una vez recuperados los pacientes de la fase aguda de la LMA. Así, retrasar la quimioterapia intensiva al segundo ciclo podría potencialmente disminuir la mortalidad precoz. Esto además permitiría disponer en el momento oportuno de los estudios biológicos de la leucemia para clasificar o no al paciente como riesgo favorable (cariotipos normales o CBF), y por lo tanto como candidato a quimioterapia intensiva y posterior autotrasplante con intención curativa.

3) Los pacientes de 70 años o menos con peor estado general (ECOG 2-3) tras el primer ciclo de FLUGA o con características genéticas no favorables (resto de cariotipos), seguirían con el tratamiento basado en 3 ciclos de FLUGA y 6 ciclos de Mini-FLUGA en mantenimiento. En estos pacientes es previsible que la relación beneficio/riesgo de estrategias con quimioterapia intensiva no resulte favorable.

2. OBJETIVOS

Pretendemos incentivar y facilitar el tratamiento homogéneo y las decisiones terapéuticas en pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda (LMA) en el contexto de un grupo cooperativo. Se ofrece una estrategia terapéutica consistente en quimioterapia semi-intensiva con agentes citostáticos no experimentales, comercializados, de fácil acceso, moderado coste y de amplio uso (esquema FLUGA).

En pacientes con muy buen estado general y riesgo favorable citogenético, se ofrece un tratamiento basado en FLUGA que además contenga quimioterapia intensiva en el momento apropiado con una intención curativa.

3. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

3.1. Estudios de laboratorio

3.1.1. Almacenamiento de muestras

Se recomienda que cada centro almacene muestras en su red de biobancos correspondiente.

3.1.2. Estudios diagnósticos recomendados

La evaluación diagnóstica que aquí se indica es simplemente orientativa y no de obligado cumplimiento, dadas las características extraordinarias de esta población. Sin embargo, es fundamental disponer de cariotipo, FISH, y biología molecular para descartar alteraciones que tendrían implicaciones terapéuticas según marca el algoritmo terapéutico (reordenamientos CBF fundamentalmente).

La correcta caracterización de la LMA al diagnóstico requiere las siguientes determinaciones y estudios:

1. Estudio morfológico mediante técnicas estándar, incluyendo histoquímicas y lisozima según preferencias del centro. De acuerdo a la clasificación WHO 2008 se requiere un 20% de blastos en el aspirado de médula ósea.
2. Estudio citogenético de las células leucémicas por cariotipo convencional, preferiblemente en médula ósea aunque se considera válido en sangre periférica en el caso de aspirados con obtención de escaso material y blastosis en sangre. Se llevarán a cabo estudios de cariotipo convencional con bandas G usando métodos convencionales. Se recomienda que el análisis del cariotipo se haga tras 24h y 48h de cultivo.
3. El estudio citogenético debe incluir mutaciones core binding factor (CBF) mediante FISH para la t(8;21), inv(16). También se recomienda incluir el análisis por FISH de la t(15;17), alteraciones de los cromosomas 5 y 7 y anomalías de 11q23.
4. Estudios moleculares para detectar la presencia de:
    - Reordenamientos específicos: PML/RARα y mutaciones CBF: AML1/ETO, CBFβ/MYH11.
    - Mutaciones de FLT3, NPM1 y CEBPα de acuerdo a los siguientes criterios y metodología:
        - Duplicaciones en tándem de FLT3 (FLT3-ITD): como mínimo en todos los pacientes con cariotipo de riesgo intermedio, si bien se recomienda su estudio en todos los pacientes. El estudio se realizará mediante análisis de fragmentos con PCR usando cebadores marcados. Se debe cuantificar la ratio entre alelo mutado y no mutado o “carga mutacional de FLT3”.

- Mutaciones de NPM1: como mínimo en todos los pacientes con cariotipo de riesgo intermedio, si bien se recomienda su estudio en todos los pacientes. El estudio de NPM1 se podrá realizar mediante dos metodologías distintas: a. Uso de sondas de hibridación sin necesidad de secuenciación para mutaciones tipo A (se requiere secuenciación para confirmación en el resto de mutaciones); b. Análisis de fragmentos con PCR con cebadores marcados y secuenciación para tipificación de la mutación.
- Mutaciones de CEBPα: Se estudiaran en aquellos pacientes de riesgo intermedio en los que no se haya detectado FLT3-ITD ni mutaciones de NPM1. El estudio se llevara a cabo por análisis de fragmentos mediante PCR con cebadores marcados y posterior secuenciación para tipificación y confirmación de las mutaciones.

5. Caracterización inmunofenotípica de la LMA

El estudio inmunofenotípico de la LMA tiene dos objetivos principales:

- Contribuir al diagnóstico de la enfermedad
- Permitir el estudio de la enfermedad mínima residual que será uno de los parámetros fundamentales a la hora de determinar el pronóstico del paciente y su tratamiento.

Por todo esto, la caracterización inmunofenotípica de la LMA al momento del diagnóstico debe hacerse de forma meticulosa para garantizar la posibilidad de disponer de marcadores útiles para los estudios de cuantificación de EMR en la mayoría de pacientes.

3.2. Estratificación genética según el riesgo de recaída

Para la estratificación del riesgo de recaída en estas guías de tratamiento **no** se tendrá en cuenta la EMR por citometría o biología molecular.

Los pacientes serán clasificados en dos grupos pronósticos de la siguiente forma:

3.2.1. Grupo de riesgo favorable

Se consideran pacientes de riesgo favorable los que hayan alcanzado RC o RCi tras dos ciclos de quimioterapia y que presenten uno o más de los siguientes criterios:

- LMA con inv(16) o t(16;16), o bien el reordenamiento molecular correspondiente (CBFβ/MYH11).
- LMA con t(8;21) o bien el reordenamiento molecular correspondiente (AML1/ETO).
- LMA con cariotipo normal (con independencia de las mutaciones NPM1, CEBPα, y FLT3-ITD).

3.2.2. Grupo de riesgo estándar

Se consideran aquí todos los pacientes que no se puedan clasificar en el grupo de riesgo favorable.

4. GUÍA DE TRATAMIENTO

4.1. Primer ciclo de FLUGA en todos los pacientes

4.1.1. Criterios de hospitalización para administrar la quimioterapia

Aunque uno de los objetivos de las guías de tratamiento es permitir el tratamiento ambulatorio de la LMA, las quimioterapias semi-intensivas (FLUGA) se deberán administrar de forma ambulatoria o en régimen de hospitalización atendiendo a una serie de criterios (abajo expuestos).

Estos criterios no dejan de ser una recomendación y guía para apoyar la decisión del clínico, no siempre fácil, respecto a administrar con seguridad la quimioterapia de forma ambulatoria (Hospital de día).

Obviamente, los pacientes que hayan iniciado la quimioterapia en régimen ambulatorio pero que presenten cualquier complicación severa y/o a juicio del investigador deberán ser ingresados en el Hospital.

4.1.1.1. Criterios para administrar la quimioterapia de forma ambulatoria.

Se deberán cumplir todos estos criterios:

- Buen estado general que le permita correcto manejo ambulatorio.
- Posibilidad de administrar medicación por vía oral.
- LMA no hiperleucocitaria (leucocitos < 25 x 10^9/L).
- Función renal adecuada.
- Buena diuresis basal y posibilidad de hidratación adecuada por vía oral.
- Ausencia de signos/síntomas y datos bioquímicos de síndrome de lisis tumoral (SLT) espontáneo.
- Ácido úrico basal en rango normal.
- Ausencia de coagulopatía de consumo en los exámenes de hemostasia.
- Ausencia inicial de cualquier complicación grave infecciosa, hemorrágica, tromboisquémica, o de cualquier otro tipo, que aconseje manejo en régimen de hospitalización.
- Capacidad del paciente/familiar/acompañante de reconocer signos o síntomas que requieran evaluación médica urgente.

4.1.1.2. Criterios para administrar la quimioterapia en régimen de hospitalización.

Se aconsejará la administración de la quimioterapia FLUGA en régimen de hospitalización si no se cumplen todos los criterios arriba indicados.

Se recomienda que los pacientes que ingresen para quimioterapia de inducción con FLUGA permanezcan hospitalizados por un periodo de **entre 7-10 días** desde el inicio de la quimioterapia y/o hasta que se hayan resuelto las complicaciones que motivaran su ingreso inicial (o las nuevas complicaciones que puedan haber surgido).

4.1.2. Ciclo 1 de FLUGA

→ Si el paciente se administra la quimioterapia en régimen ambulatorio (ver criterios, apartado 4.1.1.):

Priming con G-CSF (lenograstim o filgrastim)**,** 5 microgr/kg/día, SC días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis > 10 x 10^9/L, no dar si hiperleucocitosis > 25 x 10^9/L.

Fludarabina, se administrará desde el día 2 hasta el día 6, por vía oral, a la dosis de 40 mg/m²/día. En mayores de 75 años administrar una dosis menos de fludarabina (desde el día 2 hasta el día 5)

Citarabina, se administrará desde el día 2 hasta el día 5 por vía subcutánea, a la dosis de 75 mg/m²/día.

→ Si el paciente se administra la quimioterapia en régimen de hospitalización (ver criterios para hospitalización, apartado 4.1.1) se podrá administrar la citarabina y la fludarabina por vía intravenosa de la siguiente forma:

Priming con G-CSF (lenograstim o filgrastim)**,** 5 microgr/kg/día, SC días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis > 10 x 10^9/L, no dar si hiperleucocitosis > 25 x 10^9/L.

Fludarabina, desde el día 2 hasta el día 6, por vía intravenosa, en 30 minutos, a la dosis de 25 mg/m²/día. En mayores de 75 años administrar una dosis menos de fludarabina (desde el día 2 hasta el día 5)

Citarabina, desde el día 2 hasta el día 5, por vía intravenosa, en perfusión de 6 horas, a la dosis de 75 mg/m²/día.

4.1.3. Modificaciones de Dosis de Ara-C durante el Tratamiento de Inducción

No se sugieren modificaciones específicas de dosis puesto que en estas guías de tratamiento se contemplan dosis bajas de Ara-C.

4.1.4. Modificación de la Dosis de fludarabina durante el Tratamiento de Inducción

La dosis de fludarabina debe ser modificada de acuerdo con el aclaramiento estimado de creatinina, siguiendo la fórmula de Cockcroft-Gault:

Aclaramiento de creatinina en hombres (ml/min): (140-edad) x (peso)* / (72) x (creatinina sérica)
Aclaramiento de creatinina en mujeres (ml/min): 0,85 x (140-edad) x (peso)* / (72) x (creatinina sérica).

* Edad en años, peso en Kg y creatinina sérica en mg/dl.

En caso de insuficiencia renal grave o diálisis la administración será necesariamente por vía oral. En caso de diálisis administrar la fludarabina tras la realización de la misma.

Las dosis de **fludarabina oral** se administrarán de la siguiente forma:

Aclaramiento estimado de creatinina (ml/min)	**Dosis a administrar, en %**	**En mg/m^2**
>70	100	40
30-70	80	32
<30	50	20

Las dosis de **fludarabina intravenosa** se administrarán de la siguiente forma:

Aclaramiento estimado de creatinina (ml/min)	**Dosis a administrar, en %**	**En mg/m^2**
>80	100	25
50-79	80	20
30-49	60	15
<30	<50%	10

En caso de **toxicidad no hematológica grave** (diferente a neurotoxicidad): considerar retrasar o interrumpir tratamiento, o reducir la dosis de fludarabina al 50%.

En caso de **neurotoxicidad:** considerar retrasar o interrumpir el tratamiento con fludarabina.

En caso de **anemia hemolítica autoinmune**, interrumpir el tratamiento con fludarabina.

4.1.5. Profilaxis y tratamiento de la recaída meníngea.

No se deberá realizar punción lumbar de despistaje de infiltración leucémica al diagnóstico en ningún paciente, con la excepción en pacientes con signos y síntomas de infiltración meníngea.

Solo se administrará triple quimioterapia intratecal (Metotrexato 12 mg + Ara-C 30 mg + Hidrocortisona 20 mg) en pacientes con infiltración meníngea al diagnóstico documentada. En caso de no ser posible la realización de la punción lumbar se podrá administrar radioterapia craneospinal.

4.2. Tratamiento de pacientes de riesgo estándar y/o mayores de 70 años

Todos los pacientes de edad ≥ 71 años y aquellos de edad ≤ 70 años con riesgo genético estándar seguirán el tratamiento con 2 ciclos adicionales de FLUGA, con independencia de la respuesta inicial observada tras el primer ciclo de FLUGA. Se intentarán administrar los ciclos con una cadencia mensual. Se iniciarán los ciclos adicionales de FLUGA una vez se haya producido la recuperación hematológica desde el ciclo anterior (PMN > 0.5-1x10^9/l). Si el paciente presenta resistencia absoluta (ver criterios de valoración de la respuesta, apartado 6.1) tras la administración del ciclo 2 de FLUGA se le podrá administrará también el ciclo 3 de FLUGA, aunque se puede también considerar que el paciente abandone el protocolo por falta de eficacia.

Los ciclos se administrarán con un intervalo mensual (cada 28-35 días), debiendo administrarse lo antes posible si la recuperación hematológica entre ciclos lo permite y siempre que el paciente se haya recuperado de los efectos tóxicos extrahematológicos del ciclo anterior.

Se debe realizar un control analítico con hemograma, hemostasia y bioquímica completa (incluyendo calcio, fósforo, función hepática y renal, entre otros) antes de cada ciclo de FLUGA, además de aquellas pruebas complementarias que pudieran estar indicadas según la situación clínica del paciente.

4.2.1. Criterios de hospitalización para administrar la quimioterapia

Ver Sección 4.1.1 (si fuera necesario administración de la quimioterapia hospitalizado, entonces ver esquema de quimioterapia en el apartado 4.1.2.)

4.2.2. Ciclo 2 de FLUGA

Priming con G-CSF (lenograstim o filgrastim)**,** 5 microgr/kg/día, SC días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis > 10 x 10^9/L, no dar si hiperleucocitosis > 25 x 10^9/L.

Fludarabina, se administrará desde el día 2 hasta el día 6, por vía oral, a la dosis de 40 mg/m²/día. En mayores de 75 años administrar una dosis menos de fludarabina (desde el día 2 hasta el día 5)

Citarabina, se administrará desde el día 2 hasta el día 5 por vía subcutánea, a la dosis de 75 mg/m²/día.

4.2.3. Ciclo 3 de FLUGA

Priming con G-CSF (lenograstim o filgrastim)**,** 5 microgr/kg/día, SC días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis > 10 x 10^9/L, no dar si hiperleucocitosis > 25 x 10^9/L.

Fludarabina, se administrará desde el día 2 hasta el día 6, por vía oral, a la dosis de 40 mg/m²/día. En mayores de 75 años administrar una dosis menos de fludarabina (desde el día 2 hasta el día 5)

Citarabina, se administrará desde el día 2 hasta el día 5 por vía subcutánea, a la dosis de 75 mg/m²/día.

4.2.4. Mantenimiento con 6 ciclos de Mini-FLUGA

Se iniciará el tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que hayan acabado el segundo ciclo de consolidación y que hayan obtenido o permanezcan en RC o RCi tras el mismo. Se puede también considerar en pacientes con RP si no existe mejor alternativa terapéutica.

Se requiere que el paciente no haya presentado efectos secundarios que contraindiquen la administración de Ara-C o fludarabina.

Los ciclos se intentarán administrar cada 4 o 5 semanas, pero solo se iniciarán cada vez que el paciente presente recuentos absolutos de neutrófilos > 0.5-1 x 10^9/L y siempre que se hayan recuperado de los efectos tóxicos del ciclo anterior.

4.2.4.1. Mantenimientos 1 a 6.

Citarabina, se administrará los días 1 y 2 por vía subcutánea, a la dosis de 75 mg/m²/día.

Fludarabina, se administrará los días 1 y 2, por vía oral, a la dosis de 40 mg/m²/día (ajustar si es necesario, ver apartado 4.1.4)

4.2.5. Modificaciones de dosis durante el tratamiento con FLUGA o Mini-FLUGA.

4.2.5.1. Modificaciones de la dosis de Ara-C.

Ver Sección 4.1.3

4.2.5.2. Modificaciones de dosis de Fludarabina.

Ver Sección 4.1.4

4.3. Tratamiento intensificado en pacientes de edad < 71 años y LMA de riesgo favorable

Se realizará un tratamiento intensificado en pacientes menores de 71 años, con aceptable estado general tras el ciclo 1 de FLUGA (ECOG 0-1) y con cariotipo CBF o normal, con independencia de la respuesta tras el ciclo 1 de FLUGA. Una vez recuperados los pacientes de la toxicidad del ciclo 1 de FLUGA, los pacientes ingresarán para recibir un ciclo de quimioterapia intensiva (3+7). Si tras esta

quimioterapia 3+7 los pacientes presentan RP o resistencia, entonces seguirán con el tratamiento de pacientes de riesgo desfavorable, es decir, un ciclo 3 de FLUGA seguido de mantenimiento con 6 ciclos de Mini-FLUGA (ver sección 4.2.4). Si tras el 3+7 los pacientes presentan RC o RCi, entonces se administrará un ciclo adicional de FLUGA (ciclo 3 de quimioterapia) y se recogerán progenitores hematopoyéticos (PH) autólogos coincidiendo con la recuperación hematopoyética de ese ciclo 3. Los pacientes en RC o RCi tras el ciclo 3 que dispongan de PH recolectados procederán a un autotrasplante de PH acondicionado con BEA como tratamiento final. Aquellos que no dispongan de PH recogidos por fallo de movilización recibirán un ciclo adicional de 3+7 (ciclo 4 de quimioterapia). Si tras el ciclo 3 de quimioterapia (FLUGA) el paciente tiene un mal estado general, entonces no se volverá a administrar tratamiento intensivo y se procederá a tratamiento de mantenimiento según el esquema de pacientes con riesgo estándar.

Los ciclos de quimioterapia intensiva (3+7) y el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos deberán realizarse en régimen de hospitalización.

4.3.1. Ciclo 2 de quimioterapia (3+7)

Idarrubicina, 8 mg/m2/día IV los días 1 a 3 (preparación en 50 mL de cloruro sódico al 0,9%, administración vía IV en bolo de 10 minutos).

Citarabina, 100 mg/m2/día IV en perfusión continua los días 1 a 7 (preparación en 500 mL de cloruro sódico al 0,9%, administración vía IV en perfusión continua de 24 horas).

4.3.2. Ciclo 3 de quimioterapia (FLUGA)

Priming con G-CSF (lenograstim o filgrastim)**,** 5 microgr/kg/día, SC días 1 a 3. Solo 1 día si hiperleucocitosis > 10 x 10^9/L, no dar si hiperleucocitosis > 25 x 10^9/L.

Fludarabina, se administrará desde el día 2 hasta el día 6, por vía oral, a la dosis de 40 mg/m²/día. En mayores de 75 años administrar una dosis menos de fludarabina (desde el día 2 hasta el día 5)

Citarabina, se administrará desde el día 2 hasta el día 5 por vía subcutánea, a la dosis de 75 mg/m²/día.

Si se va a proceder a movilizar PHSP iniciar con G-CSF (5 µg/kg/día) a partir del día +14 tras finalizar quimioterapia.

Si fuera necesario administración de la quimioterapia en régimen de hospitalización, entonces ver aparatado 4.1.2)

4.3.3. Recolección de progenitores autólogos tras el ciclo 3

En pacientes menores de 71 años, con aceptable estado general (ECOG 0-1), con RC o RCi tras el ciclo 2 (3+7), y con LMA de riesgo favorable citogenético (t(8;21)/AML-RUNX1; t(16;16)/inv(16)/CBF-MYH11; o cariotipo normal, ver Sección 3.2); se procederá a movilización con G-CSF y recolección de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) mediante leucoaféresis coincidiendo con la recuperación hematopoyética del ciclo 3 (FLUGA).

En los pacientes en los que no haya sido posible la recolección de PHSP tras movilización con la quimioterapia del propio ciclo de tratamiento y G-CSF a dosis de 5 µg/kg/día, se procederá a movilización con G-CSF tras dejar descansar 10-14 días después de la última dosis de G-CSF de la movilización anterior. Se administrará al paciente G-CSF a dosis de 5 µg/kg/12 horas durante 4 días. En el día 5 de la movilización se iniciarán las recolecciones, quedando a criterio de cada centro el umbral mínimo de células CD34+ circulantes requerido para el inicio de las aféresis. Si dicho umbral no se ha alcanzado en el día 5 de la movilización se mantendrá el G-CSF durante dos días más reevaluando el inicio de las aféresis en el día 7 de la movilización. Si en este momento no se ha alcanzado el umbral mínimo para el inicio de las aféresis se suspenderá la administración de G-CSF por fracaso de la movilización. La cifra mínima de células recolectadas será de 2×10^6 células CD34+ por kilogramo de peso del receptor siempre que sea posible. No obstante queda a decisión de cada centro el proceder al trasplante con una cifra menor de células CD34+, que en ningún caso deberá ser inferior a 1×10^6 células CD34+ por kilogramo de peso del receptor.

En los casos en los que la cosecha de PHSP continúe siendo subóptima, se podrán recoger PH de médula ósea, y se procederá a llevar a cabo trasplante autólogo de PH mixto (de SP y médula ósea) o de PH de médula ósea.

4.3.4. Ciclo 4 de quimioterapia (3+7) en no movilizadores

Idarrubicina, 8 mg/m2/día IV los días 1 a 3 (preparación en 50 mL de cloruro sódico al 0,9%, administración vía IV en bolo de 10 minutos).

Citarabina, 100 mg/m2/día IV en perfusión continua los días 1 a 7 (preparación en 500 mL de cloruro sódico al 0,9%, administración vía IV en perfusión continua de 24 horas).

4.3.5. Régimen de acondicionamiento BEA

Busulfan a dosis 3,2 mg/m2/día IV los días 1 a 4 (consultar profilaxis neurotoxicidad)

Preparación en de cloruro sódico al 0,9% a razón de 5,33 mL/kg. Administración vía IV en perfusión de 2 horas.

Etopósido a dosis de 20 mg/kg/día IV los días 5 y 6

Por razones de estabilidad del fármaco cada dosis de 20 mg/kg se repartirá en 3 dosis de 7 mg/kg, 7 mg/kg y 6 mg/kg que serán preparadas en 1000 mL de cloruro sódico al 0,9%.

Cada una de las tres dosis de 7 mg/kg, 7 mg/kg y 6 mg/kg que componen la dosis total diaria de 20 mg/kg serán administradas vía IV en perfusión de 2 horas de forma seguida una tras otra.

Citarabina dosis de 1 g/m^2/12 horas IV los días 6 y 7 (consultar profilaxis de la conjuntivitis por Ara-C).

Preparación en 500 mL de cloruro sódico al 0,9%. Administración vía IV en perfusión de 3 horas.

En el acondicionamiento BEA (con Ara-C a altas dosis) se administrará profilaxis de la conjuntivitis con colirio ocular de dexametasona.

En el acondicionamiento BEA de realizará profilaxis de la neurotoxicidad por busulfán con alguna terapia anticonvulsivante que incluya benzodiacepinas o fenitoína según la política del centro.

4.3.5.1. Modificaciones de dosis durante el trasplante autólogo

Se reducirá una dosis de Ara-C de los ciclos a altas dosis si:

- La recuperación hematopoyética en el ciclo anterior ha sido mayor a 28 días.
- Antecedente en los ciclos anteriores de erupción maculopapular confluente o descamación inducida por el fármaco.
- Fotofobia o conjuntivitis por Ara-C que no se resuelva en 24 horas con corticoides.
- Más de cuatro episodios de diarrea acuosa por día.
- Incremento de 4 veces el valor previo normal en aminotransferasas o fosfatasa alcalina en alguno de los ciclos.
- Bilirrubina total mayor de 3 mg/dL en alguno de los ciclos.

Se contraindicará definitivamente el Ara-C a altas dosis (incluido el del acondicionamiento BEA) siempre que haya existido ataxia cerebelosa grave, confusión u otra sintomatología de sistema

nervioso central que no tenga otra explicación clara. En este caso se recomienda administrar otro régimen de acondicionamiento a criterio del centro.

5. MEDIDAS DE SOPORTE ACONSEJADAS DURANTE LOS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA

A continuación se detallan las medidas de soporte recomendadas durante las terapias de inducción, consolidación, acondicionamiento y mantenimiento. Es importante que se preste especial atención a estas medidas puesto que de ellas depende en gran parte el éxito del esquema terapéutico. **Estas medidas son una guía general y pueden ser modificadas según la práctica habitual de cada centro.**

5.1. Hidratación

Se recomienda una hidratación vigorosa (si es posible al menos 2 L/m^2/día) durante la fase de citorreducción y administración de quimioterapia, ya sea por vía intravenosa o por vía oral. Sin embargo, teniendo en cuenta el alto riesgo de retención hídrica en estos pacientes (uso de hemoderivados abundantes, frecuente comorbilidad cardiaca, hepática o renal asociada), se debe tener una especial precaución con los balances hídricos e incluso pautar una hidratación no excesiva (entre 1 y 2 L/m^2/día) en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica y/o escasa diuresis basal y/o insuficiencia cardiaca previa.

Si el paciente no puede recibir hidratación suficiente (< 1 L/m^2/día) por tener con insuficiencia renal crónica y/o escasa diuresis basal y/o insuficiencia cardiaca previa, y además presenta un riesgo intermedio o alto de síndrome de lisis tumoral (> 1 punto, ver siguiente párrafo), se aconseja el ingreso en el hospital, la administración IV de la hidratación, monitorización de diuresis, y prevención del SLT con rasburicasa (ver apartado 5.2).

5.2. Síndrome de lisis tumoral (solo si LMA en actividad)

Se recomienda la siguiente estrategia de profilaxis adaptada al riesgo según la puntuación (score) previa a recibir la quimioterapia:

Score de SLT (sumar los puntos obtenidos antes de iniciar la quimioterapia, máximo 6 puntos)[8]

- 1 punto: leucocitos entre 25-75x10^9/L
- 1 punto: LDH entre 1-4 x límite superior de normalidad (LSN)
- 2 puntos: leucocitos > 75x10^9/L
- 2 puntos: LDH > 4 x LSN

- 2 puntos: ácido úrico 7,5 mg/dl (o superior a LSN)

Recomendaciones de profilaxis y tratamiento según Score basal de SLT:

0-1 ptos	Hidratación>2L/m^2/día VO o IV + alopurinol 300mg/12-24h VO +/- HCO_3 1/6 M/12 h
2-3 ptos	Hidratación>2L/m^2/día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg (dosis única 4h antes de la quimioterapia)
4-6 ptos	Hidratación>2L/m^2/día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg 2-4 días (1ª dosis 4h pre-quimioterapia)
Tratamiento con rasburicasa en pacientes con SLT clínica hasta la resolución de los síntomas Valorar profilaxis con rasburicasa si la hiperhidratación no es posible, aún sin factores de riesgo de SLT	

5.3. Transfusiones

Los centros participantes seguirán los protocolos institucionales que tengan establecidos para la política transfusional de hemoderivados en pacientes con leucemia aguda y trasplante de PH. Se recomienda emplear hemoderivados irradiados y filtrados. Se recomienda la transfusión de concentrados de plaquetas para mantener recuentos por encima de $10x10^9$/L y concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina superiores a 9 g/dL (5.5 µmol/l). En los pacientes con sospecha de coagulopatía se recomienda transfundir plaquetas para mantener una cifra superior a 50×10^9/L, corregir las alteraciones hemostáticas mediante la transfusión de fibrinógeno o crioprecipitado (mantener fibrinógeno sérico > 150 mg/dL) y/o plasma (mantener índice de Quick > 60%). Solo si existen problemas de sobrecarga hídrica, en pacientes con hemorragia amenazante para la vida y sin fenómenos trombóticos amenazantes, se puede valorar la administración de concentrado de complejo protrombínico para corregir la coagulopatía.

5.4. Anticoagulantes

No se recomienda el uso de heparina ni antifibrinolíticos como profilaxis. En caso de trombosis arterial o venosa graves, habrá que tratar al paciente con heparina y/o fibrinolíticos pero habrá que tener en cuenta el alto riesgo hemorrágico de los pacientes si estos presentan coagulopatía y/o recuentos plaquetares < 50×10^9/L. En caso de accidente cerebrovascular trombótico/isquémico, en el que la transformación hemorrágica sería amenazante para la vida, la anticoagulación deberá intentar posponerse hasta la resolución de la coagulopatía.

5.5. Factores de crecimiento

Solo estarán claramente indicados en caso de infección severa en el contexto de neutropenia post-quimioterapia.

En caso de indicarlo “profilácticamente” para acelerar la recuperación de la cifra de granulocitos, administrar G-CSF 5 microgr/kg/día SC solo desde el día 14 post-quimioterapia. Solo se recomienda esto si el paciente se encuentra en RC o RCi y se prevé recolección de PH al final del ciclo, o en caso de neutropenias muy prolongadas con médula sin blastos.

No se recomienda la administración de G-CSF pegilado.

5.6. Antieméticos

Los centros participantes seguirán los protocolos institucionales que tengan establecidos para el control de la emesis inducida por quimioterapia.

5.7. Infecciones

Los centros participantes seguirán los protocolos institucionales que tengan establecidos para la prevención y tratamiento de las infecciones en pacientes neutropénicos. Se recomienda en todos los pacientes, pero especialmente en aquellos que se administren la quimioterapia en régimen ambulatorio, las siguientes pautas de profilaxis y monitorización:

- Profilaxis de la neumonía por Pneumocystis carinii asociada a fludarabina con **Cotrimoxazol.**

La profilaxis con cotrimoxazol deberá suspenderse solamente una vez transcurridos 6 meses desde la última dosis de fludarabina.

- Profilaxis de infección fúngica con **antifúngicos** sistémicos durante la fase de neutropenia profunda (<0.5 x 10^9/L) post-quimioterapia (preferentemente que cubran mohos).
- Profilaxis antibacteriana con antibióticos del grupo de las **quinolonas** (ej. Ciprofloxacino o Levofloxacino).
- Profilaxis secundaria prolongada con **antivirales** en pacientes que hayan desarrollado una infección herpética o reactivación de citomegalovirus en relación con la fludarabina.
- **Monitorización** de aspergillus y de citomegalovirus a discreción del centro.

6. CRITERIOS DE RESPUESTA Y RECAÍDA

La evaluación de la respuesta al tratamiento de una leucemia aguda requiere un examen físico, un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial, así como un aspirado de médula ósea. Los lugares de afectación extramedular al diagnóstico (por ejemplo, adenopatías mediastínicas o infiltración en líquido cefalorraquídeo) deben reexaminarse para comprobar la ausencia de infiltración leucémica. Los análisis inmunofenotípicos, citoquímicos y citogenéticos pueden servir de apoyo pero no se requieren para la evaluación clínica. Los investigadores han de saber que la citología de médula ósea y el recuento diferencial de leucocitos en sangre periférica en los pacientes que están recuperándose de la quimioterapia o que han recibido factores de crecimiento hematopoyético pueden presentar una mayor proporción de células inmaduras, reflejando una regeneración hematopoyética; esto no debe ser mal interpretado como LMA resistente o recurrente. Si el examen morfológico inicial es ambiguo, se repetirá un segundo examen de médula ósea al menos una semana después.

La siguiente tabla resume los criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción.

Criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción			
Tipo de respuesta	**Aspirado de médula ósea**	**Recuentos en sangre periférica**	**Otros criterios**
Remisión completa (RC)	Valorable, < 5% blastos	PMN > 1 x 10^9/L Plaquetas >100 x 10^9/L Ausencia de blastos leucémicos	--
RC sin recuperación (RCi)	Valorable, < 5% blastos	PMN < 1 x 10^9/L y/o Plaquetas < 100 x 10^9/L Ausencia de blastos leucémicos	--
Remisión parcial (RP)	Valorable, Entre 5 y 25% blastos con disminución > 50% respecto al diagnóstico	Ausencia de blastos leucémicos (*)	--
Resistencia absoluta	Valorable, > 25% blastos y/o reducción de blastos < 50% respecto al diagnóstico	--	--
Muerte en inducción	--	--	Muerte sin objetivarse previamente RP o resistencia

(*) En general se requiere recuperación hemoperiférica (PMN >1000 x 10^9/L y Plaquetas >100 x 10^9/L), pero se acepta clasificar la respuesta como RP sin objetivarse recuperación de recuentos en SP.

6.1. Remisión completa

Requiere todos los siguientes:

- Recuentos en sangre periférica:
  - Neutrófilos > 1,5 x10^9/L.
  - Plaquetas > 100 x10^9/L

- Ausencia de blastos leucémicos.

– Aspirado de médula ósea:

  - No hipoplásico.
  - Blastos < 5%.

– Ausencia de infiltración leucémica extramedular.

6.2. Remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta (RCi)

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta de la siguiente manera:

- Se cumplen todos los criterios de RC excepto trombocitopenia residual (recuento plaquetario $< 100 \times 10^9$/L).

6.3. Remisión parcial

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta que incluye todos los criterios siguientes:

- Una disminución de al menos el 50% en el porcentaje de blastos leucémicos respecto al diagnóstico de la LMA
- Un cifra de blastos entre 5% y 25% en la biopsia o aspirado de médula ósea, o una biopsia o aspirado de médula ósea con < 5% de blastos leucémicos con bastones de Auer.
- **No se requiere** la recuperación total del recuento periférico (neutrófilos $\geq 1{,}0 \times 10^9$/L y/o plaquetas $> 100 \times 10^9$/L), pero el AMO no debe mostrar hipoplasia.

6.4. Fracaso terapéutico

6.4.1. Resistencia absoluta

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

6.4.2. Fallo por muerte durante la inducción:

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

6.4.3. Recaída

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

- Reaparición de blastos leucémicos en sangre periférica, confirmado por un recuento de ≥ 5% de blastos en médula ósea, no atribuible a ninguna otra causa (p. ej., regeneración de médula ósea tras tratamiento de consolidación). La fecha de la recurrencia se define como la fecha del primer análisis de médula ósea después de RC o RCi consistente con recurrencia de la enfermedad.
- Reaparición o desarrollo de enfermedad extramedular demostrada citológicamente.

7. FIN DEL TRATAMIENTO

- Al no alcanzar RC o RCi tras completar los 3 ciclos previstos de quimioterapia. Sin embargo, se puede considerar administrar el mantenimiento en aquellos pacientes con RP.

8. MONITORIZACIÓN CLÍNICA Y ANALÍTICA

Todas estas pruebas forman parte de la práctica clínica habitual

8.1. Balance inicial de la LMA

Anamnesis:

- Reacciones adversas medicamentosas
- Hábitos tóxicos
- Comorbilidades previas
- Antecedentes de Neoplasia Sólida y/o Enfermedad Pre-leucémica
- Anamnesis completa por aparatos incluyendo síntomas de diátesis hemorrágica y de infecciones
- Apoyo familiar/social
- Tratamientos actuales que toma el paciente

Exploración física:

- Descartar, entre otras cosas, la presencia de enfermedad extramedular, signos de coagulopatía o infecciones.

Rutinarias:

- Hemograma
- Bioquímica básica con determinación de iones, calcio, fósforo, ácido úrico, urea, creatinina, LDH, perfil hepático
- Hemostasia incluyendo fibrinógeno y D-dímeros o productos de degradación del fibrinógeno
- Sedimento y anormales de orina
- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma basal
- Aspirado de médula ósea y/o biopsia de cresta ilíaca

• Muestra de médula ósea o en su defecto de sangre periférica para estudio citogenético • Muestra de médula ósea o en su defecto de sangre periférica para estudio molecular • Muestra de médula ósea o en su defecto de sangre periférica para estudio inmunofenotípico
Recomendables: • Muestras de médula ósea o en su defecto de sangre periférica para congelación de ADN, ARN y células • Ecocardiografía o ventriculografía isotópica o resonancia cardiaca (especialmente en pacientes con antecedentes cardiológicos) • Pruebas funcionales respiratorias (especialmente en pacientes con antecedentes de neumopatía o criterios clínicos de OCFA) • Ecografía abdominal

8.2. Controles analíticos

Durante el tratamiento con quimioterapia y en los periodos comprendidos entre cada ciclo, los pacientes deben llevar un control analítico adecuado, según criterio o protocolo de cada centro. Durante los ciclos de quimioterapia, este control debe incluir 1 ó 2 determinaciones analíticas cada 1 ó 2 semanas (dependiendo de la fase de tratamiento y si el paciente está hospitalizado o no) con hemograma y bioquímica que incluya, además de la determinación básica con iones, función hepática y renal durante el periodo comprendido entre el inicio de la quimioterapia y la recuperación hematopoyética. Además se realizará como mínimo un control de hemostasia cada 1 ó 2 semanas. Estas determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

En los periodos comprendidos entre la recuperación hematopoyética y el siguiente ciclo de quimioterapia se realizará control analítico con hemograma y bioquímica que incluya, además de la

determinación básica con iones, función hepática y renal, coincidiendo con cada visita a consultas. Estas determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

En el caso de trasplante autólogo se seguirán los procedimientos de evaluación inicial y seguimiento post-trasplante propios de cada centro.

Durante el seguimiento, las determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

8.3. Estudios de médula ósea y evaluación de la respuesta

Los estudios de médula ósea se realizarán al final del tratamiento, entendiendo la fecha de finalización del mismo como la de recuperación de la neutropenia tras el último ciclo (incluido auto-TPH). Durante el seguimiento del paciente se realizarán aspirados de médula ósea de control. Los controles medulares se realizaran en los siguientes momentos:

- Al finalizar el ciclo 1
- Al finalizar el tratamiento el ciclo 2
- Al finalizar el tratamiento el ciclo 3
- Al finalizar el auto-TPH (o el ciclo 4 en su defecto)
- Al finalizar el tratamiento de mantenimiento 3
- Al finalizar el tratamiento de mantenimiento 6
- A los 12 y 24 meses tras finalizar el tratamiento

En esta tabla se resumen las pruebas de monitorización recomendadas durante el tratamiento:

	Diagnóstico	C1	C2	C3	Manteni-miento	Seguimiento
Anamnesis/Eploración física	X	1-2/Sem+	1-2/Sem+	1-2/Sem+	1-2/Mes+	SIC
Altura/Peso	X	1-2/Sem+	1-2/Sem+	1-2/Sem+	1-2/Mes+	SIC
Performance status (ECOG)	X					SIC
Recuentos sanguíneos	X	1-2/Sem+	1-2/Sem+	1-2/Sem+	1-2/Mes+	SIC
Tiempo de protrombina, TTPA, Tiempo de. trombina, Fibrinógeno, PDF o D dímeros	X	1-2/Sem+	1-2/Sem+	1-2/Sem+	1-2/Mes+	SIC
Bioquímica sérica: Glucosa, Creatinina, Ácido úrico, Bilirrubina, Fosfatasa alcalina, LDH, GOT, GPT, electrolitos, Calcio, Fósforo	X	1-2/ Sem +	1-2/ Sem +	1-2/ Sem +	1-2/Mes+	SIC
Colesterol, Trigliceridos, Proteínas Totales y Albúmina	X	SIC	SIC	SIC	SIC	SIC
Aspirado Médula Ósea	X	B	B	B	C	X
Cariotipo	X	-	-	-	-	-
Inmunofenotipo	X	SIC	SIC	SIC	-	-
Biología molecular	X	SIC	SIC	SIC	-	-

SIC Según indicación clínica o del centro

X Debe hacerse

+ Determinaciones realizadas durante el tratamiento con quimioterapia. Posteriormente, estas determinaciones se adaptarán a la situación clínica del paciente

A Debe realizarse

B El aspirado de médula ósea debe realizarse, preferentemente, cuando haya signos de recuperación hemopoyética en los recuentos de sangre periférica y se cumplan criterios de RC. En caso de que el resultado no sea valorable, se repetirá hasta que se cumplan las condiciones necesarias para valorar la respuesta.

C Tras mantenimiento 3 y 6

9. FORMULACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

9.1. Fludarabina

9.1.1. Otros nombres, Marcas en el mercado español

- BENEFLUR BAYER (IV, Polvo para sol. iny. o para perfusión 50 mg/vial; 5 viales de 50 mg; o VO, Comp. recub. 10 mg; 20 comprimidos)
- FLUDARABINA EBEWE (IV, Concentrado para sol. para perfusión/iny. 25 mg/ml; 1 vial de 50 mg)
- FLUDARABINA TEVA (IV, Concentrado para sol. para perfusión/iny. 25 mg/ml; 1 vial de 50 mg)
- FOSFATO FLUDARABIDA HOSPIRA (IV, Polvo para sol. iny. o para perfusión 50 mg; 5 viales de 50 mg)

9.1.2. Clasificación

Agente antineoplásico, Antimetabolito, Análogo de purinas

9.1.3. Mecanismo de acción

Fludarabina contiene fludarabina fosfato (2F-Ara-AMP), un nucleótido fluorado soluble en agua, análogo del agente antivírico vidarabina (ara-A, 9-β-D-arabinofuranosiladenina), que es relativamente resistente a la desaminación por adenosín-desaminasa. El fosfato de fludarabina se defosforila rápidamente a 2F-ara-A, que es captado por las células, en cuyo interior se fosforila por la acción de la desoxicitidin-kinasa, transformándose en el trifosfato activo, 2Fara-ATP. Se ha comprobado que este metabolito inhibe la ribonucleótido-reductasa, la DNA-polimerasa α/β y ε, la DNA-primasa y la DNA-ligasa, inhibiendo de este modo la síntesis de DNA. Adicionalmente, también se produce una inhibición parcial de la RNA-polimerasa II, con la consiguiente reducción de la síntesis proteica.

9.1.4. Almacenamiento y estabilidad

Después de la dilución: se ha demostrado la estabilidad química y física de las soluciones para perfusión preparadas según la sección 12.1.5 durante 28 días si se conservan en nevera (2 - 8ºC) protegidas de la luz y a temperatura ambiente (20 – 25ºC) con o sin protección a la luz.
Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederá un periodo de 24 horas a temperatura de 2 a 8°C, a no ser que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

9.1.5. Preparación

Intravenosa: el fosfato de fludarabina debe diluirse con agua para preparaciones inyectables bajo condiciones asépticas para su administración parenteral.
La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) se aspira en una jeringa. Para la inyección intravenosa en bolus esta dosis se diluye adicionalmente con 10 ml de solución de cloruro

sódico 9 mg/ml (0,9%). Alternativamente, para perfusión, la dosis requerida puede diluirse en 100 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) y infundir durante aproximadamente 30 minutos.
No se ha notificado ningún caso en el que la administración paravenosa de fosfato de fludarabina haya dado lugar a reacciones locales adversas graves. Sin embargo, debe evitarse la administración paravenosa involuntaria.

9.1.6. Administración

Oral: cada comprimido puede administrarse con o sin alimentos. Deben tragarse enteras con agua, sin masticar, romper o triturar.
Intravenosa: por lo general se administra como una perfusión de 30 minutos; infusiones continuas se utilizan de forma ocasional.

9.1.7. Incompatibilidades

Su uso en combinación con pentostatina puede aumentar el riesgo de toxicidad pulmonar grave.

Es incompatible su administración en Y con aciclovir, ganciclovir, anfotericina B, clorpromazina, daunorubicina, hidroxicina, proclorperazina

9.1.8. Compatibilidades

Compatibles (se pueden administrar simultáneamente en Y) , entre otros: Alopurinol, amikacina, aminofilina, ampicillina, ampicillina/sulbactam, aztreonam, butorphanol, cefazolina, cefepima, cefotaxima, cefotetan, ceftazidima, ceftizoxime, ceftriaxona, cefuroxima, cimetidina, clindamicina, co-trimoxazol, citarabina, dexametasona sodio fosfato, difenidramina, doxiciclina, droperidol, etoposido, famotidino, filgrastim, floxuridina, fluconazol, furosemida, gentamicina, granisetron, haloperidol lactato, heparina, hydrocortisona sodio succinato, hidromorfona, imipenem/cilastatina, lorazepam, magnesio sulfato, manitol, meperidina, mesna, methotrexate, metilprednisolona metoclopramida, morfina, multivitaminas, ondansetron, piperacillina, piperacillina/tazobactam, cloruro potásico, ranitidina, bicarbonato, vancomicina, zidovudina.

9.1.9. Obtención

Comercialmente disponible en comprimidos de 10 mg para su administración oral y viales de 2 ml que contienen 50 mg (25 mg/ml) de fosfato de fludarabina para su administración intravenosa.

9.1.10. Efectos secundarios

El principal efecto secundario de fludarabina es mielosupresión. Se han comunicado infiltrados pulmonares y se recomienda en todos los pacientes el empleo de cotrimoxazol (o pentamidina inhalada) como profilaxis de la infección por Pneumocystis carinii. Otros efectos colaterales incluyen fiebre, anorexia, nauseas, vómitos, diarrea, sangrado digestivo, estomatitis, malestar, disnea, fatiga, pérdida de audición, tos, parestesias y, excepcionalmente neuropatía periférica. En pacientes con leucemia linfoide crónica tratados con fludarabina

se ha comunicado la aparición de enfermedad injerto contra huésped transfusional, por lo que todos los pacientes deben recibir hemoderivados irradiados.

Efectos adversos frecuentes (>10%):

Hematológicos: mielosupresión (leucopenia con nadir entre 10-14 días).

Cardiovasculares: edema.

Sistema nervioso central: fiebre, fatiga, dolor, escalofríos.

Dermatológicos: rash.

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, hemorragia gastrointestinal.

Genitourinarios: infección del tracto urinario.

Neuromusculares y esqueléticos: debilidad, mialgia, parestesias.

Alteraciones visuales.

Respiratorios: tos, neumonía, disnea, infección de vías respiratorias superiores, rinitis.

Miscelánea: infección, Infección, diaforesis.

Poco frecuentes (1% a 10%):

Cardiovasculares: edema periférico, dolor torácico, angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, arritmia, accidente isquémico transitorio, accidente vasculocerebral, trombosis venosa profunda, flebitis, aneurisma.

Sistema nervioso central: cefalea, trastornos del sueño, síndrome cerebeloso, depresión.

Dermatológicos: alopecia, prurito, seborrea.

Endocrino-metabólicos: hiperglucemia, aumento de la LDH, deshidratación.

Gastrointestinales: dolor abdominal, mucositis, estomatitis, esofagitis, pérdida de peso, estreñimiento, disfagia.

Genitourinarios: disuria

Hematológicos: hemorragia, síndrome mielodisplásico/leucemia mieloblástica aguda.

Hepáticos: colelitiasis, alteración de los parámetros hepáticos, fallo hepático.

Neuromusculares y esqueléticos: dolor de espalda, osteoporosis, artralgia.

Alteraciones auditivas. Pérdida de audición.

Renales: hematuria, fallo renal, alteración de los parámetros renales, proteinuria.

Respiratorios: bronquitis, faringitis, neumonitis alérgica, hemoptisis, sinusitis, epistaxis, hipoxia. Miscelánea: síndrome gripal, infección por herpes simple, anafilaxia, síndrome de lisis tumoral.

Infrecuentes (<1%):

Síndrome de distrés respiratorio del agudo, agitación, ceguera, visión borrosa fibrosis de la médula ósea, coma, confusión, diplopia, eosinofilia, reactivación de virus de Epstein-Barr (VEB), síndrome linfoproliferativo asociado a VEB, eritema multiforme, síndrome de Evans anemia hemolítica (autoimmune), hemofilia (adquirida), cistitis hemorrágica, reactivación de virus herpes zoster, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalcemia, neumonitis intersticial, acidosis metabólica, infección oportunista, neuritis óptica, neuropatía óptica, alteración de las enzimas pancreáticas, derrame pericárdico, neuropatía periférica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, pénfigo fibrosis pulmonar, hemorragia pulmonar infiltrado pulmonar, distrés respiratorio, fallo respiratorio síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica aplasia, trombocitopenia autoimmune, cristaluria de ácido úrico, parálisis del nervio radial.

9.1.11. Monitorización y precauciones especiales

Monitorizar recuentos hemoperiféricos (leucocitos y plaquetas).

Monitorizar valores de transaminasas, creatinina, albúmina, ácido úrico

Administrar antieméticos a demanda.

Los componentes sanguíneos a transfundir deben ser irradiados debido al riesgo de enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión.

En caso de toxicidad (diferente a neurotoxicidad): considerar retrasar tratamiento o reducir dosis.

En caso de neurotoxicidad: considerar retrasar o interrumpir el tratamiento.

En caso de hemólisis, interrumpir el tratamiento

Precauciones especiales: personas > 75 años, insuf. medular grave (trombocitopenia, anemia y/o granulocitopenia), inmunodeficiencia, historia de infección oportunista. riesgo de: mielosupresión grave (anemia, trombocitopenia y neutropenia), toxicidad grave en sistema nervioso central, síndrome de lisis

tumoral, cáncer de piel (empeoramiento o reactivación de lesiones preexistentes), enf. de injerto contra huésped asociada a la transfusión sanguínea (si se precisa administrar sangre previamente irradiada). vigilar hemograma y efectos neurológicos. monitorización hepática. tomar medidas contraceptivas durante y hasta 6 meses después del tto. evitar vacunas de virus vivos. no recomendado en niños y adolescentes.

9.1.12. Ajuste de dosis según la función renal

En caso de insuficiencia renal se debe ajustar las dosis según al aclaración de creatinina del paciente (ClCr), según la FDA:

Administración intravenosa:

- ClCr 50-79 ml/minuto: disminuir dosis a 20 mg/m^2.
- ClCr 30-49 ml/minuto: disminuir dosis a 15 mg/m^2.
- ClCr <30 mL/minuto: evitar uso (u optar por 10 mg/m$^{2)}$.

Administración oral:

- ClCr 30-70 mL/minuto: administrar el 80% de la dosis.
- ClCr <30 mL/ minuto: administrar el 50% de la dosis.

9.1.13. Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes,
En pacientes con función renal deteriorada y aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.
En pacientes con anemia hemolítica descompensada. Durante el embarazo y la lactancia.

9.1.14. Referencias

http://www.uptodate.com/contents/fludarabine-drug-information?

9.2. Citarabina

9.2.1. Otros nombres

Cytosar-U, Ara-C, Arabinosyl, arabinósido de citosina.

9.2.2. Clasificación

Agente antineoplásico, Antimetabolito, Análogo de pirimidinas.

9.2.3. Mecanismo de acción

Se transforma en citarabina trifosfato (Ara-CTP), inhibidor competitivo de la DNA polimerasa. También se incorpora al ADN y ARN. Se considera específico de ciclo celular, actuando en las células en fase S.

9.2.4. Almacenamiento y estabilidad

El polvo seco se almacena a temperatura ambiente. Tras su reconstitución, la citarabina es estable durante 7 días a temperatura ambiente y 15 días refrigerada. Las soluciones que presenten turbidez deben ser desechadas.

9.2.5. Preparación

Para su uso IV, reconstituir los viales de 100 mg con 5 ml de agua para inyección bacteriostática para obtener una concentración de 20 mg/ml. Añadir 10 ml de agua bacteriostática a los viales de 500 mg para obtener una concentración final de 50 mg/ml. Añadir 10 y 20 ml de agua bacteriostática a los viales de 1gr y 2gr respectivamente para obtener una concentración final de 100 mg/ml. Para su uso SC, reconstituir el polvo seco con agua estéril o salino para obtener una concentración de 50-100 mg/ml. Para su uso intratecal, mezclar con Ringer lactato o suero salino fisiológico sin conservantes bacteriostáticos.

9.2.6. Administración

Bolo IV, infusión continua IV, subcutánea, o intratecal. No se absorbe vía oral.

9.2.7. Incompatibilidades

Posible interacción con fluorouracilo.

Es incompatible su administración en Y con ganciclovir, alopurinol, amfotericina B (cholesteryl sulfate complex), nitrato de galio.

9.2.8. Compatibilidades

Compatibles (se pueden administrar simultáneamente en Y): amifostina, anidulafungina, aztreonam, cefepime, clorpromazina, cimetidina, cladribina, dexametasona fosfato sódico, difenhidramina, doxorubicina, droperidol, etopósido, famotidina, filgrastim, fludarabina, furosemida, gemcitabina, gentamicina, granisetrón, heparina, hidrocortisona, hidromorfona, idarubicina, linezolid, lorazepam, melfalán, metotrexate, metilprednisolona, metoclopramida, morfina, ondansetrón, paclitaxel, pemetrexed, piperacillina/tazobactam, proclorperazina, prometazina, propofol, ranitidina, sargramostim, bicarbonatosódico, teniposido, tiotepa, vinorelbina.

9.2.9. Obtención

Disponible comercialmente en viales de 100 mg, 500 mg, 1 gr, y 2 gr.

9.2.10. Efectos secundarios

Sus efectos secundarios incluyen mielosupresión, anorexia, nauseas, vómitos, diarrea, mucositis, hemorragia gastrointestinal y, raramente, pancreatitis. Otros efectos adversos comunicados incluyen disfunción cerebral y cerebelar, parkinsonismo, parálisis de pares craneales, neuropatía sensorial, fiebre, rash cutáneo, conjuntivitis y elevación de bilirrubina y transaminasas.

Hematológicos: Leucopenia, trombopenia, anemia. Nadir a los 5-7 días con recuperación a las 2-3 semanas.

Dermatológicos: Rash, alopecia, flebitis.

Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, disfagia, mucositis, anorexia.

Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticas.

Renal: Retención urinaria.

Otros: Síndrome gripal, fiebre. Hiperuricemia en pacientes con altos recuentos leucocitarios.

Tras la administración intratecal, los efectos más frecuentes son náuseas, vómitos, fiebre, cefalea, generalmente poco intensos y autolimitados. Meningismo, parestesias, paraplegia, convulsiones, ceguera, y encefalopatía necrotizante han sido comunicados.

9.2.11. Monitorización y precauciones especiales

Monitorización de recuentos leucocitarios y plaquetares.

Educar al paciente sobre las normas higiénicas a seguir en caso de neutropenia prolongada.

Monitorización y tratamiento de las náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis.

Educar al paciente y a la familia sobre la administración subcutánea en caso de indicación de esta vía de administración.

9.2.12. Ajuste de dosis según la función renal

El ajuste de dosis según la función renal no es necesario a dosis de 100-200 mg/m^2.

9.2.13. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a citarabina o a cualquier componente de la formulación.

9.2.14. Referencias

Cheson BD, Jansperse DM, Simon R, et al. A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 1986; 4:857-864.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este documento pretende ser una simple guía para el tratamiento de la LMA en ancianos/unfit. Ninguno de los fármacos administrados se puede considerar experimental. La eficacia, seguridad y manejo de todos los fármacos aquí recomendados, así como su combinación, vienen avalados por la amplia experiencia adquirida a lo largo de décadas mediante la práctica clínica habitual. Cualquier hematólogo es conocedor de los efectos secundarios de estos agentes terapéuticos.

Los centros y clínicos que decidan incorporar a su práctica clínica habitual estas guías terapéuticas tendrán que informar debidamente a sus pacientes sobre el tratamiento que se les va a administrar, así como de las alternativas terapéuticas. Además de reflejar en la historia clínica que se ha informado al paciente, deberán utilizar los consentimientos para administración de quimioterapia que habitualmente utilicen en su centro. No es necesario proveer un documento de consentimiento informado específico para administrar el tratamiento aquí propuesto, puesto que los pacientes no van a formar parte de un estudio prospectivo observacional.

De todas formas, se proveerá de un documento de Consentimiento Informado sobre estas guías por si pudieran facilitar la comprensión del tratamiento por parte del paciente y/o sus familiares.

Solamente se podrá obtener información retrospectiva del tratamiento de los pacientes en el contexto de la práctica clínica habitual establecida. En consecuencia, no se considera necesario que se envíe esta guía asistencial a Comités Éticos. Tan solo sería necesario si, en su momento, se deseara realizar un análisis retrospectivo.

11. REFERENCIAS

1- Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010 Jan 21;115(3):453-74.

2-Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-4187.

3-Menzin J, Lang K, Earle CC, et al.The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. Arch Intern Med. 2002;162(14):1597-1603.

4-Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer. 2007;109(6):1114-1124.

5-Mengis C, Aebi S, Tobler A, Dahler W, Fey MF. Assessment of differences in patient populations selected for or excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials. J Clin Oncol. 2003;21(21):3933-3939.

6- Pau Montesinos, David Martínez-Cuadrón, Esperanza Lavilla, et al. Tratamiento con quimioterapia intensiva (2+5) o semi-intensiva (FLUGA) en pacientes de 65 a 69 años con leucemia mieloblástica aguda. Comunicación oral. LV congreso nacional de la SEHH. Sevilla, Octubre 2013.

7- Pau Montesinos, David Martínez-Cuadrón, Pascual Fernández, et al. Tratamiento con quimioterapia intensiva (2+5) o semi-intensiva (FLUGA) en pacientes de 65 a 69 años con leucemia mieloblástica aguda. Comunicación oral. LV congreso nacional de la SEHH. Sevilla, Octubre 2013.

8- Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica. 2008 Jan;93(1):67-74.