



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604-8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr/

CIRCULAR
GM-CCF-4214-2021

12 de noviembre de 2021

PARA: Direcciones Médicas, Comités Locales de Farmacoterapia, Servicios de Hematología y Servicios de Farmacia de Hospitales Nacionales, Regionales y Periféricos.

DE: Comité Central de Farmacoterapia

Dra. Olga Paola Vásquez Barquero
Secretaria Técnica

Estimados señores(as):

Asunto: Acuerdo Comité Central de Farmacoterapia

Artículo 57: Protocolo Institucional para el Manejo de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)

Para lo procedente, la Secretaría Técnica le comunica lo siguiente:

El Comité Central de Farmacoterapia en la sesión 2021-41, celebrada el 20 de octubre del 2021, con respecto al Protocolo Institucional para el Manejo de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), acordó comunicar a las Direcciones Médicas, Comités Locales de Farmacoterapia, Servicios de Hematología y Servicios de Farmacia, la siguiente actualización y mismo que deja sin efecto el oficio CCF-4523-09-2018.

PROTOCOLO INSTITUCIONAL DE MANEJO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) se caracteriza por presentar la traslocación 15-17, la cual la hace sensible a medicamentos orales, que pueden evitar la exposición a quimioterapéuticos y así disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo. Esta enfermedad se caracteriza por asociar coagulopatía, la cual debe ser controlada rigurosamente desde el diagnóstico, para evitar la muerte del paciente.

Tradicionalmente se utilizaba el protocolo que combinaba antraciclínicos con el ácido transretinoico (ATRA), con el cual se lograban buenos resultados, sin embargo, se exponían al riesgo de cardiopatía secundarios a quimioterapia. Con la introducción del trióxido de arsénico (ATO) se logran mejores resultados en sobrevida libre de progresión sin el riesgo de la cardiopatía secundaria.

Objetivo: establecer un tratamiento uniforme para pacientes adultos con Leucemia Promielocítica Aguda en los servicios de hematología de la Caja Costarricense de Seguro Social.

1. PREVIO A INICIO DE TRATAMIENTO.

1.1 Clasificación del riesgo.

Riesgo	Leucocitos (x10 ⁹ /L)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)
Riesgo bajo	<10	>40
Riesgo intermedio	<10	<40
Riesgo alto	>10	Independiente

1.2 Laboratorios y gabinete.

Previo a inicio de tratamiento, en todos los pacientes se debe de valorar:

- a. Hemograma completo
- b. Bioquímica completa.
- c. Tiempos de coagulación.
- d. Fibrinógeno.
- e. Dímero D.
- f. Serologías de hepatitis B, hepatitis C y VIH.
- g. Aspirado de médula ósea, citometría de flujo, cariotipo y biología molecular.
- h. Electrocardiograma para valorar el intervalo QT.

2. SOBRE LOS MEDICAMENTOS.

Código	Medicamento
1-10-41-1706	Tretinoína 10 mg. Cápsulas. [Sinónimo: Ácido transretinoico o ácido holo transretinoico (ATRA)]
1-10-41-4121	Idarubicina hidrocloreuro 5 mg. Polvo liofilizado para inyección. Frasco ampolla
1-11-41-0136	Trióxido de arsénico 0.5mg/mL. Solución oral frasco 20mL.

En caso de desabastecimiento de ATO se debe valorar el uso de protocolo ATRA en combinación de Idarubicina.

3. INDUCCIÓN.

Esquema de terapia de inducción depende de la clasificación del riesgo.

3.1 Riesgo bajo e intermedio.

	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
ATRA	45mg/m ² /día	45mg/m ² /día	45mg/m ² /día	45mg/m ² /día
ATO	10mg/día	10mg/día	10mg/día	10mg/día

3.2 Riesgo alto.

	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
ATRA	45mg/m ² /día	45mg/m ² /día	45mg/m ² /día	45mg/m ² /día
ATO	10mg/día	10mg/día	10mg/día	10mg/día
Idarrubicina	12mg/m ² /día en días 2,4 y 6*			

*En pacientes mayores de 60 años, únicamente dosis del día 2. En pacientes adultos mayores con fragilidad, se debe valorar no utilizar idarrubicina.

3.3 Otras terapias durante la inducción.

3.3.1 Se debe de valorar el uso de medidas de soporte en caso de:

- Plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$ asociado a coagulopatía o $\leq 20 \times 10^9/L$ sin coagulopatía: transfundir un pool de plaquetas (según estándar de Banco de Sangre correspondiente).
- Fibrinógeno $\leq 200 \text{mg/dL}$: transfundir crioprecipitados.
- TP ≤ 60 segundos: transfundir dos unidades de plasma.
- Se debe mantener potasio $> 4.0 \text{ mEq/L}$
- Se debe mantener magnesio $> 1.8 \text{mg/dL}$

3.3.2 Profilaxis síndrome de diferenciación: iniciar prednisona 0.5mg/kg/día al detectarse un aumento de leucocitos de $5 \times 10^9/L$.

3.3.3 Anticoagulación:

- No se recomienda el uso de heparina ni anti-fibrinolíticos como profilaxis de trombosis.
- En caso de documentarse trombosis arterial o venosa, valorar dar tratamiento con heparina o fibrinolíticos. Se debe tener en cuenta el riesgo hemorrágico en pacientes con coagulopatía y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$

- c. En caso de evento cerebrovascular hemorrágico amenazante para la vida, la anticoagulación deberá posponerse hasta la resolución de la coagulopatía.

3.3.4 Leucocitosis: en caso de leucocitosis, administrar hidroxiurea según el siguiente esquema.

Leucocitos	Dosificación
Leucocitos 10-50 x10 ⁹ /L	Hidroxiurea, 500mg VO cada 6 horas
Leucocitos >50 x10 ⁹ /L	Hidroxiurea, 1000mg VO cada 6 horas

Terapia con hidroxiurea se suspende cuando leucocitos <10 x10⁹/L. Quimioterapia no debe de retrasarse por esta medida.

La leucoaféresis se debe evitar ya que puede precipitar el riesgo de hemorragia fatal.

3.3.5 Factores de crecimiento: **no se recomienda** el uso de factores de crecimiento de colonias granulocíticas durante la inducción (solo se podrán usar en caso de neutropenia grave e infección amenazante para la vida).

3.3.6 Hidratación: debido al alto riesgo de retención hídrica multifactorial en estos pacientes y el bajo riesgo de nefrotoxicidad, se recomienda una hidratación no excesiva (máximo 1.5L/m²/día)

3.3.7 Antieméticos: utilizar con medicamentos de alto potencial emetizante como ATO y idarrubicina.

3.4 Embarazo y lactancia: ATRA y ATO han demostrado ser embriotóxicos y teratogénicos, por lo que se deben suministrar medidas anticonceptivas. Se debe de realizar prueba de embarazo previo a inicio de terapia.

La lactancia también está contraindicada durante el tratamiento con ATO y ATRA.

Se debe realizar aspirado de médula ósea para demostrar la remisión por citometría al día 30 de la inducción, se realiza biología molecular para valorar respuesta.

En caso de respuesta completa hematológica con datos de recuperación medular, se continuará con terapia de consolidación.

--

4. TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN.

Terapia de consolidación está conformada por 3 ciclos de 6 semanas cada uno.

	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6
ATRA	45mg/m ² /día	45mg/m ² /día	45mg/m ² /día	45mg/m ² /día	-	-
ATO	10mg/día	10mg/día	10mg/día	10mg/día	-	-

La consolidación es independiente a la clasificación del riesgo.

Se debe realizar PCR para PML/αRAR de sangre periférica al finalizar cada ciclo de consolidación y luego cada 6 meses.

5. MANTENIMIENTO.

	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
ATRA	-	-	45mg/m ² /día por 15 días	-	-	45mg/m ² /día por 15 días
ATO	-	-	10mg/día por 15 días	-	-	10mg/día por 15 días

	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
ATRA	-	-	45mg/m ² /día por 15 días	-	-	45mg/m ² /día por 15 días
ATO	-	-	10mg/día por 15 días	-	-	10mg/día por 15 días

El mantenimiento es independiente a la clasificación del riesgo.

6. MANEJO DE COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS.

6.1 Síndrome de diferenciación.

El síndrome de diferenciación es una complicación relativamente común y potencialmente fatal que puede ocurrir durante los primeros días o semanas luego del inicio de ATRA y/o ATO.

El complejo de síntomas y signos presentados son: disnea, infiltrados intersticiales, fiebre inexplicada, ganancia de >5kg de peso, derrame pleural y/o pericárdico, hipotensión, falla renal aguda y edema periférico.

Ninguna de estas manifestaciones de forma aislada es suficiente para el diagnóstico, ya que pueden estar asociados a otras condiciones como infección, hemorragia o sobrecarga de líquidos.

El grupo PETHEMA clasifica a los pacientes como: severos (>3 signos o síntomas) o moderados (2-3 signos o síntomas). La incidencia dada por el grupo español es mayor durante la primera semana de tratamiento, con un pico menor durante la tercera semana de inducción.

La mayoría de los esquemas de ATRA y ATO han adoptado el uso de profilaxis con esteroides, el cual es mucho más importante en los pacientes con leucocitos >10 x 10⁹/L, dado el mayor riesgo del síndrome.

El tratamiento se debe instaurar en el momento en que se sospeche la complicación. Se recomienda el uso de dexametasona 10mg dos veces al día hasta la resolución de los signos y síntomas o al menos por 3 días. ATRA y/o ATO sólo se debe suspender en caso de presentación severa. Tan pronto como las manifestaciones ya estén resueltas y las condiciones clínicas mejoren, el tratamiento con ATRA y/o ATO se puede reiniciar a un 50% de la dosis previa durante los primeros 7 días. En ausencia de empeoramiento, se lleva a dosis plena de los medicamentos. Si hubiera reaparición de los síntomas se reduce nuevamente reducir la dosis de ATRA y/o ATO.

Las causas potenciales de esta complicación incluyen la liberación de citoquinas vaso activas, expresión de moléculas de adhesión y migración de las células leucémicas

6.2 Mielosupresión.

En los pacientes con mielosupresión significativa (neutrófilos <1x10⁹/L, plaquetas <50x10⁹/L por más de cinco semanas después del inicio del tratamiento con ATO y ATRA) se debe reducir en un nivel la dosis de los medicamentos.

En caso de mielosupresión por >49 días o que ocurra en 2 ciclos consecutivos se debe realizar nueva biología molecular, si esta se encontrara negativa se disminuye en un nivel la dosis del medicamento.

Nivel de dosis	ATRA (mg/m ²)	ATO (mg/kg)
0	45	0.15
-1	37.5	0.11
-2	25	0.10
-3	20	0.075

6.3 Pseudotumor cerebri.

El pseudotumor cerebro o hipertensión endocraneana benignas una complicación rara (3%). Se caracteriza por manifestaciones de hipertensión endocraneal sin evidencia de meningitis o lesiones ocupantes de espacio.

Los síntomas y signos incluyen: cefalea severa, náuseas, vómitos, papiledema, hemorragias retineanas, alteraciones visuales (pérdida intermitente de la visión), oftalmoplejía. Estos suelen instaurarse a los 3-17 días del inicio del ATRA.

El pseudotumor cerebral es más frecuente en niños, quizás por la mayor sensibilidad de su sistema nerviosos central a los efectos del ATRA. La causa y el apropiado manejo no están muy establecidos aún.

El tratamiento con analgesia con opiáceos (codeína o morfina) o la interrupción temporal del ATRA en los casos no que no responden a opiáceos, puede ayudar a mejorar la cefalea, náuseas y vómitos.

Se debe de descartar otras causas de hipertensión endocraneana por medio de estudios de imágenes. Una vez descartadas otras causas de hipertensión endocraneana, se puede realizar punción lumbar; una presión por $\geq 25\text{cmH}_2\text{O}$ es diagnóstica, mientras que presiones de 20 a $25\text{cmH}_2\text{O}$ pueden ser equivocadas y se requiere de otros hallazgos para confirmar diagnóstico.

También se ha descrito el uso de diuréticos (acetazolamida, furosemida).

6.4 Cefalea.

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

6.5 Hepatotoxicidad.

Un aumento de la bilirrubina sérica, transaminasas o fosfatasa alcalina 5 veces los valores normales obligará a una suspensión temporal de ATRA y ATO.

Se recomienda suspender hasta que los valores se reduzcan a menos de 4 veces el valor superior normal. Momento en el cual se puede reiniciar el ATRA Y ATO a la mitad de la dosis durante los primeros 7 días. Posterior a esto si no existe datos de hepatotoxicidad se restaura la dosis completa. En caso de aumento de los niveles nuevamente se debe suspender el tratamiento.

En caso de hepatotoxicidad con bilirrubina superior a 3.0mg/dl, se deberá administrar el 75% de la dosis de idarrubicina

6.6 Prolongación del intervalo QTc.

Este es un efecto común y bien documentado del ATO. La prolongación del QTc puede llevar a la arritmia ventricular tipo puntas torcidas, que puede llegar a ser fatal. Se ha documentado en un 16% de los pacientes.

Arritmias clínicamente significativas son muy raras y ninguna ha sido reportada en los estudios que utilizan ATO en primera línea.

En los pacientes que tengan un intervalo QTc prolongado por arriba de 500 mseg, calculado con fórmula de Framingham (no con fórmula de Bazett), las guías internacionales recomiendan:

- a. Mantener niveles de potasio por arriba de 4.0 mEq/L y de magnesio encima de 1.8 mg/dL.
- b. Suspender el ATO temporalmente, así como otras drogas conocidas que prolonguen el intervalo QTc hasta la normalización de este.

Una vez que el QTc se normaliza, se debe reiniciar el ATO a 50% de la dosis por los primeros 7 días y luego, si no existe prolongación del QT se continúa el tratamiento a un 75% por otros 7 días, y si no hay alteraciones se instaure de nuevo el ATO a dosis plena.

6.7 Función renal.

Pacientes con aclaramiento de creatinina < de 30 mL/min requiere de un ajuste de dosis de ATO.

6.8 Basofilia/hiperhistaminemia.

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

6.9 Síndrome de Sweet.

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

El uso excepcional para otras condiciones no descritas en este protocolo requiere aprobación individualizada por parte del Comité Central de Farmacoterapia (CCF); el médico prescriptor debe exponer su solicitud justificada mediante el formulario de solicitud para tratamiento crónico no LOM, la gestión debe acoger la normativa y procedimientos institucionales vigentes.

Formulario de verificación para tratamiento de Leucemia Promielocítica Aguda

Centro de salud: _____ Fecha (dd/mm/aa): _____

No. Identificación: _____ Iniciales del paciente: _____ Edad: _____

Escenario de tratamiento

- Según riesgo
 - () Leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo o intermedio.
 - () Leucemia promielocítica aguda de riesgo alto.

- Según terapia:
 - () Terapia de inducción.
 - () Terapia de consolidación.

() Terapia de mantenimiento.

PREVIO A INICIO DE TRATAMIENTO:

- () Hemograma y bioquímica completa.
- () Tiempos de coagulación, fibrinógeno y dímero D.
- () Serologías hepatitis B, C y VIH.
- () Aspirado de médula ósea, citometría de flujo, cariotipo y biología molecular.
- () Electrocardiograma y valoración del intervalo QT.

CRITERIOS DE SELECCIÓN (se deben cumplir TODOS):

- () Confirmación molecular de diagnóstico de leucemia promielocítica aguda.
- () Clasificación del riesgo previo a inicio de tratamiento.



Recuerde:

- Se debe valorar el uso de medidas de soporte durante la terapia, especialmente durante la terapia de inducción.
- Se debe mantener el potasio >4mEq/L y magnesio >1.8mg/dL.
- Valorar periódicamente el intervalo QT según terapia.

OPVB//msm

Anexo: Lista de Chequeo

Cc:

-  Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica
-  Archivo



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604-8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr/
