

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO DR. FEDERICO GOMEZ

“EXPERIENCIA CON EL USO DE ACIDO TRANSRETINOICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

“FEDERICO GOMEZ”. EVALUACIÓN DE 1994 A 2003.”

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRIA MÉDICA

P R E S E N T A:

Dra : CLAUDIA MARTINEZ HERNANDEZ



GRB

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

2004



asesor de tesis:
DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

MEXICO D.F.

SEPTIEMBRE 2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICADO A:

MI FAMILIA:

BLANCA HERNANDEZ CASTELLANOS

MIRIAM MARTINEZ HERNANDEZ.

CINTHIA JUDITH OLIVERA MARTINEZ

A LOS NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS: POR DARME UNA SEGUNDA OPORTUNIDAD

A MI MADRE: POR SU GRAN AMOR Y APOYO EN TODO MOMENTO

A MI HERMANA: POR ENSEÑARME CON HECHOS QUE SE PUEDE SER MEJOR
CADA DIA

A MI SOBRINA CINTHIA: POR DARLE FELICIDAD Y SENTIDO A MI VIDA.

AL DR SERGIO GALLEGOS CASTORENA: POR SU APOYO Y ENSEÑANZA.

Y UN AGRADECIMIENTO MUY ESPECIAL A LOS NIÑOS DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO DR: FEDERICO GOMEZ:

POR TODO LO QUE APRENDÍ EN ESTE TIEMPO JUNTO A ELLOS Y POR
PERMITIRME CONOCER LA BONDAD Y ENORME FORTALEZA QUE PUEDE
EXISTIR EN UN NIÑO ENFERMO.

A TODOS: GRACIAS.

Dra. Vesta Richardson López-Collada

Directora médica del Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez

Titular del curso de Pediatría médica.



Dr. Sergio Gallegos Castorena

Jefe del servicio de oncología pediátrica del Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez



Dra. Claudia Martínez Hernández.

Residente de pediatría del Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez

INDICE

MARCO TEORICO.....	1
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVO GENERAL.....	10
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	10
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	11
DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES.....	11
PLAN DE ANÁLISIS.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	25

EXPERIENCIA CON EL USO DE ACIDO TRANSRETINOICO EN PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ". EVALUACIÓN DE 1994 A 2003.

MARCO TEORICO :

La leucemia aguda promielocítica o M3, representa aproximadamente el 10% de las leucemias agudas no linfoblásticas en los niños en Estados Unidos y América, sin embargo su incidencia varía en el mundo, reportándose incidencias de 17 hasta 65% en Italia y algunas ciudades de Sur América.¹

Fue descrita por primera vez en el año de 1957 por Leif Hillestad, quien reportó tres pacientes, con una enfermedad que se caracterizaba por tener un curso rápidamente fatal en pocas semanas, con gran tendencia a presentar sangrados por fibrinólisis y trombocitopenia y velocidad de sedimentación globular anormal, probablemente causada por disminución de la concentración de fibrinógeno en el plasma, denominando a esta enfermedad con el nombre de Leucemia aguda promielocítica.²

Morfológicamente se caracteriza según los criterios de la FAB(French-American-British), publicados por primera vez en 1976 describiendo las células leucémicas como sigue:

(a) promielocitos anormales con gránulos grandes característicos, (b) el núcleo varía en su forma y es con frecuencia reniforme o bilobulado, (c) el citoplasma en la mayoría de las células está completamente ocupado por gránulos que coalescen y se tiñen de rosa brillante, rojo o púrpura con la tinción de Romanowsky, en forma característica estas células contienen bastones o cuerpos de Auer, distribuidos al azar en el citoplasma, dichas células están presentes de forma invariable en la médula ósea y algunas veces en sangre periférica, la gran mayoría de los casos de leucemia promielocítica M3 corresponde a las características anteriormente descritas, sin embargo existe otra variante morfológica que representa del 15 al 20% de los casos y que se caracteriza por tener mínimas granulaciones en el citoplasma, el núcleo es bilobulado, multilobulado o reniforme, y por la escasa

cantidad de gránulos puede ser confundido con promonocitos, se denomina variante M3v en 1982 se describió una tercera variante morfológica con micro granulaciones basófilas.

En cuanto al estudio de citoquímica para ambas formas de M3, son fuertemente positivas para peroxidasa o sudan negro.³ Con el siguiente inmunofenotipo: CD34+/-, CD11b+/-, CD15+/-, CD9⁺, CD33⁺, CD13⁺ y HLA-DR negativo⁵

Aparte de la descripción morfológica y las características clínicas, este tipo de leucemia ha sido considerada como una entidad distinta por la presencia de anormalidades citogenéticas.

Se han descrito por lo menos cinco diferentes traslocaciones asociadas con esta leucemia, todas involucran al gen receptor de ácido retinoico alfa (RAR α).^{4,15}

La traslocación del brazo largo del cromosoma 17 dentro del cromosoma 15, t(15:17) (q22;q12-21) está presente hasta en el 90% de los pacientes con leucemia promielocítica, tanto en la variedad M3 como en la micro granular y no se ha descrito en otras enfermedades malignas. La ruptura de cromosoma 17 ocurre dentro del receptor alfa del ácido retinoico (RAR α), y considerando que la ruptura del cromosoma 15 ocurre dentro de un gen designado PML(para leucemia promielocítica), el resultado es una fusión quimérica de dos genes PML/RAR- α .

La trisomía 8 es la anormalidad citogenética adicional más común reportada. Se han descrito otras traslocaciones, pero usualmente está involucrado el cromosoma 17, por ejemplo traslocación 11;17, descrita por primera vez en 1993.^{5,6}

En cuanto a la presentación clínica, al momento del diagnóstico alrededor del 80% de los pacientes se presentan con diátesis hemorrágica severa, principalmente de origen cutáneo, aunque puede ser a cualquier nivel, incluyendo sistema nervioso central hasta en un 3% de los pacientes¹, se presenta fiebre hasta en 58% de los casos y organomegalia en 16%.

Los hallazgos de laboratorio incluyen: cuenta leucocitaria que puede ser normal, hiperleucocitosis o leucopenia, trombocitopenia, tiempos de coagulación prolongados, hipofibrinogenemia e incremento en los niveles de productos de degradación del fibrinógeno.

los promielocitos liberan sustancias pro coagulantes a la circulación durante la muerte celular, tales como factor activador tisular del plasminógeno, urokinasa, y otras enzimas proteolíticas incluyendo plasmina y elastasa que contribuyen a desencadenar coagulación intravascular diseminada en estos pacientes, lo cual contribuye a la alta mortalidad que se observaba durante su tratamiento de inducción a la remisión con quimioterapia.

En cuanto al tratamiento, actualmente se considera que se trata del tipo de leucemia que tiene más probabilidades de curación en adultos si se diagnostica en forma oportuna y se trata en forma adecuada. Con tasas de remisión completa reportadas hasta del 92% y tasas de curación hasta del 70%^{7,8}, con pocos estudios reportados en niños.

En la actualidad es la única malignidad para la cual la terapia de diferenciación está bien establecida como parte del tratamiento.

Hasta antes de 1988 se trataba la leucemia promielocítica con antraciclinas, con tasas de remisión hasta del 75% y muertes tempranas por sangrado hasta en el 15% de los casos, con sobrevida a 2 años del 25%.²

A partir de 1987 se utiliza por primera vez en Shangai el ácido trans retinoico (ATRA) para el tratamiento de la leucemia aguda promielocítica.²

La vitamina A y sus derivados (retinoides) juegan un papel muy importante en la embriogénesis, diferenciación, crecimiento, regulación y apoptosis de varios tipos de células normales y malignas.⁹ Ejercen estos efectos a través de su capacidad de unirse y activar un número de receptores nucleares los cuales funcionan como factores de transcripción. Los receptores nucleares de retinoides son miembros de la familia de

receptores nucleares de hormonas esteroide/tiroides, se han identificado dos clases de receptores de retinoides, los cuales son: receptores del ácido retinoico (RARs) y el receptor X de retinoides (RXRs).

La capacidad de los retinoides de influir sobre el crecimiento e inducir diferenciación en las células de la leucemia aguda promielocítica ha sido demostrada por diferentes grupos.⁹⁻¹³

Después del tratamiento con 20 a 45mg/m² por día las células malignas presentan datos morfológicos de maduración, disminuye la capacidad de proliferación e incrementa la expresión de maduración asociada a antígenos de superficie celular, la traslocación 15:17 puede ser identificada en células mieloides morfológicamente normales en sangre de pacientes con leucemia promielocítica después de la inducción a la remisión con ATRA.

El ácido retinoico induce remisión completa en pacientes con leucemia aguda promielocítica e incrementa la sobrevida por arriba del 90%, la remisión completa se obtiene entre 40 a 60 días.¹¹ el primer signo de respuesta a la terapia con ATRA es la normalización de los parámetros de la coagulación, manifestado por un incremento de la cuenta plaquetaria, incremento de los niveles séricos del fibrinógeno en plasma, el tiempo medio de duración para la corrección de la coagulopatía en niños es de 7 días, con un rango entre 5 a 11 días.¹⁴

Los efectos adversos reportados por el uso de ATRA son: cefalea, que se presenta varias horas después de la ingestión de la droga y que cede con analgésicos leves; hiperleucocitosis, la cual puede ocurrir durante las primeras dos semanas de tratamiento con ATRA y es resultado de sus efectos biológicos y está representado por una variedad de células mieloides en diferentes estadios de diferenciación, con frecuencias hasta del 60% en los de reciente diagnóstico y en 30% de aquellos en recaída a los que se les administró ATRA.³; otro efecto adverso que se menciona es la hipertensión intracraneana (pseudo tumor cerebri), la cual es consecuencia de un aumento en la producción de líquido cefalorraquídeo y otros menos frecuentes tales como: cambios mucocutáneos, que incluyen sequedad de piel y descamación de palmas y plantas; congestión nasal, epistaxis, fatiga,

hepatotoxicidad con elevación de transaminasas e hiperbilirrubinemia, elevación de creatinina e hipertrigliceridemia¹¹ hasta en un 60-80% de los pacientes adultos.

En niños las reacciones adversas más frecuentes son en orden de frecuencia: pseudotumor cerebri, hiperleucocitosis, síndrome ATRA¹⁴, el cual se caracteriza por fiebre, dificultad respiratoria con infiltrados pulmonares en la placa de tórax, derrame pleural, pericarditis y ganancia de peso secundario a retención de líquidos, éste síndrome puede ocurrir tan temprano como a los 2 días y tan tarde como a los 21 días de tratamiento con ATRA.⁵ actualmente se menciona una incidencia hasta del 26%, con detección temprana la mortalidad por esta reacción adversa se reduce de 30% a 5% con tratamiento con dexametasona.¹⁶

En conclusión, pese a los efectos adversos documentados a nivel mundial, también está demostrado que con la administración de ATRA durante la terapia de inducción a la remisión en niños con leucemia aguda promielocítica se reduce en forma considerable la mortalidad temprana por coagulación intravascular diseminada y los efectos adversos son fácilmente manejables disminuyendo la dosis o con la administración de dexametasona.¹⁷

ANTECEDENTES:

Fue en 1957² cuando por primera vez se reportó la leucemia aguda promielocítica, como una enfermedad caracterizada por diátesis hemorrágica, acumulación de promielocitos en sangre y médula ósea, trombocitopenia y tendencia a la fibrinólisis, con una evolución fatal en pocas semanas.

Hasta el año de 1987³ se publica a nivel mundial, por médicos de Shangai, el uso de ácido transretinoico(ATRA) como un agente que induce la diferenciación de los promielocitos inmaduros y que produce una remisión completa hasta en el 95% de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda promielocítica, utilizando dosis de 45mgm² día. en pacientes en los que se había diagnosticado recientemente la enfermedad.

Posterior a esta publicación, a nivel mundial se realizaron diversos estudios clínicos para comparar el uso de ATRA más quimioterapia contra el uso de quimioterapia sola, cómo se había estado utilizando hasta antes del uso del ATRA como agente que induce diferenciación, siendo la mayoría de los estudios clínicos en adultos.

El grupo Europeo de leucemia promielocítica (APL 91) publicó un estudio multicéntrico de 101 pacientes, y los distribuyó al azar en dos grupos: el primero recibió como tratamiento ATRA más quimioterapia y el segundo recibió solamente quimioterapia, reportando los siguientes resultados:

En el grupo ATRA se reporta remisión completa en el 91%(n=49), con 9%(n=5) de mortalidad temprana. En el grupo de quimioterapia sola; 81%(n=47) alcanzaron remisión completa, se documentó muerte temprana en 8%(n=4), la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, sin embargo encontraron que la diátesis hemorrágica se redujo significativamente en el grupo ATRA.

En México existe solamente un estudio publicado, el cual se realizó en el Centro de hematología y medicina interna de Puebla, en donde reportan el resultado del tratamiento de 43 pacientes, 27 tratados inicialmente con ATRA más quimioterapia y 16 tratados con quimioterapia sola. Reportando los siguientes resultados: se documentó remisión completa en el 92% de los pacientes tratados con ATRA mas quimioterapia, con mortalidad a los 5 días de 0%, contra 37% de remisión completa en el grupo de quimioterapia sola, con una mortalidad a los 5 días del 44%, con media de enfermedad libre de evento a un año de 50% para el grupo ATRA contra 13% del grupo de quimioterapia sola, concluyendo que utilizando ATRA en la terapia de inducción a la remisión se disminuye significativamente la mortalidad y los costos en este tipo de pacientes.¹⁸

En 1997 Hirota T, Fujimoto y colaboradores publican por parte del grupo japonés de niños con cáncer y leucemia, el estudio clínico denominado: resultados de tratamiento de un régimen cíclico e intermitente con ATRA y quimioterapia en niños con leucemia aguda promielocítica, con los siguientes resultados: se incluyeron 17 niños en el grupo ATRA seguido de un programa intermitente de ATRA más quimioterapia.

Se documentó remisión completa en el 88% de los pacientes y la sobrevida libre de evento fue del 67%, reportan además diversas reacciones adversas al uso de ATRA, similar a las publicadas en los estudios hechos en adultos y concluyen que un régimen cíclico con ATRA y quimioterapia intensiva es muy efectivo para los pacientes con leucemia aguda promielocítica.¹⁹

En 1998 Bapna A y colaboradores publican por parte del departamento de oncología médica del hospital de Mumbai India un estudio también en niños con leucemia aguda promielocítica tratados con ATRA durante inducción a la remisión, seguidos de quimioterapia, en 15 pacientes menores de 15 años, dividiendo a los pacientes en 2 grupos: un primer grupo a los que solamente se les administró ATRA y el segundo grupo a los cuales se les administró ATRA seguido de la administración de quimioterapia.

Se documentó remisión completa en 86% de los pacientes. En el grupo de pacientes a los que solamente se les administró ATRA incluso como terapia de mantenimiento se documentó en todos ellos recaída en un lapso de 8 meses con un rango de 6-12 meses, mencionan también que el tiempo para corregir la coagulopatía fue de 7 días, los efectos adversos que se reportan son hiperleucocitosis y síndrome ATRA, concluyendo que la consolidación con quimioterapia ayuda a prolongar la sobrevida libre de evento en estos pacientes.¹⁴

El tercer estudio publicado fue realizado en Viena, Austria en el 2001, y fue encaminado a demostrar que el uso de ATRA como terapia de inducción a la remisión reduce la mortalidad temprana en niños con leucemia aguda promielocítica, reportando que en su estudio solamente un paciente murió en forma temprana por complicaciones de sangrado después de 3 días de administración de ATRA, en el grupo control ocurrieron 7 muertes en forma temprana (con prueba exacta de Fisher : $p < 0.04$). en este estudio concluyen que el uso de ATRA durante la inducción a la remisión reduce en forma importante las muertes tempranas por sangrado y que su uso tiene considerables efectos adversos en los niños los cuales son manejables.¹⁷

En abril de este año se publicó por parte de grupo europeo de leucemia aguda promielocítica los resultados de tratamiento con ATRA seguido de quimioterapia en pacientes con leucemia aguda promielocítica. reportan remisión completa en el 97% de los pacientes, con sobrevida libre de evento a 5 años de 71% y sobrevida global del 90%, reportando cefalea como la reacción adversa más frecuente en 39% de los casos.²⁰

Ellos concluyen que la terapia combinada de ATRA mas quimioterapia durante el tratamiento de inducción a la remisión y quimioterapia como mantenimiento constituye la primera línea de tratamiento para niños y adultos.²⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿SE DISMINUYE LA FRECUENCIA DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA Y SE MEJORA LA SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO Y GLOBAL CON EL USO DE ACIDO TRANS RETINOICO DURANTE LA TERAPIA DE INDUCCION A LA REMISION, ASI COMO LA MORTALIDAD EN LOS NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA?

JUSTIFICACION

LA LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA REPRESENTA EL 21% DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS NO LINFOBLÁSTICAS EN NUESTRO HOSPITAL, PATOLOGÍA QUE HASTA ANTES DE 1987 SE RELACIONABA CON ALTOS INDICES DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD Y A PARTIR DEL USO DE RETINOIDES A NIVEL MUNDIAL EN LA TERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISION, SE HAN DISMINUIDO TANTO LA MORBILIDAD COMO LA MORTALIDAD E INCREMENTANDO LA SOBREVIDA A LARGO PLAZO, CON MULTIPLES ESTUDIOS REPORTADOS EN DIFERENTES PAISES, SE JUSTIFICA LA REALIZACIÓN DEL PRESENTE ESTUDIO PARA CONOCER Y COMPARAR LA EXPERIENCIA DEL USO DE ACIDO TRANS RETINOICO PARA LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la experiencia del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, con el uso de ácido trans-retinoico en pacientes con leucemia aguda promielocítica comparado con el uso de quimioterapia sola desde enero de 1994 a diciembre de 2003.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

-Determinar la frecuencia de las complicaciones de la coagulación en pacientes con leucemia aguda no linfoblástica M3 antes y durante el uso de ácido trans retinoico para inducir la remisión.

-Calcular las tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes con leucemia aguda promielocítica antes y durante el uso de ácido trans retinoico (ATRA)

-Reportar las características y frecuencia de efectos adversos con el uso de ácido transretinoico en la población del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

-Calcular y comparar las tasas de remisión alcanzadas con el uso de ATRA y quimioterapia

-Calcular y comparar las tasas de recaída con y sin el uso de ATRA como terapia de inducción a la remisión.

METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO: Es un estudio retrospectivo, descriptivo

FUENTES PARA LA OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

La información se obtendrá de los expedientes clínicos del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, de los pacientes con leucemia aguda promielocítica, diagnosticados de enero de 1994 a diciembre de 2003.

INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS:

La recolección de datos se hará en una hoja de captura del programa SPSS versión 10

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluirá a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda promielocítica de acuerdo a los criterios de la FAB, de enero de 1994 a diciembre de 2003, tratados durante la inducción a la remisión con ácido trans retinoico o con quimioterapia sola.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES:

EDAD: Variable numérica continua expresada en años

SEXO: Variable dicotómica con los siguientes valores: 1=femenino, 2=masculino

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA: Variable dicotómica, con los siguientes valores: 1=si, 2=no, el valor “si” corresponde a la presencia de coagulación intravascular diseminada la cual se documentó en base a criterios clínicos como son la presencia de sangrado a cualquier nivel, incluyendo sitios de punción, parámetros de laboratorio como son: fibrinógeno sérico menor de 100mg/dl, tiempo de protrombina <60% de actividad, tiempo parcial tromboplastina mayor de 40 segundos, y la presencia de

algunos de los siguientes parámetros: dímero D positivos, lisis de euglobulinas positiva y antitrombina III menor del 70%

REMISION COMPLETA: Variable dicotómica con los siguientes valores: 1=si alcanzó remisión completa y 2=no se documentó remisión completa. La remisión completa se define en base a los criterios del grupo B de leucemia y cáncer como: menos del 5% de blastos o promielocitos en el aspirado de médula ósea con evidencia de maduración de las líneas celulares y restauración de los parámetros hemáticos de sangre periférica.

TIEMPO PARA ALCANZAR LA REMISION COMPLETA: Variable numérica discreta expresada en días y que representa el tiempo que tardó el paciente en alcanzar la remisión completa.

TERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISION: variable dicotómica en donde: 1= Utilización de ácido trans retinoico, 2= Utilización solamente de quimioterapia.

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE: Variable categórica con los siguientes valores:

- 1.-Vivo sin actividad tumoral
- 2.-Vivo con actividad tumoral
- 3.-Muerto con actividad tumoral
- 4.-Muerto sin actividad tumoral
- 5.-Abandono con actividad tumoral
- 6.-Abandono sin actividad tumoral
- 7.-Traslado a otra institución sin actividad tumoral
- 8.-Traslado a otra institución con actividad tumoral.

CAUSAS DE MUERTE: Variable categórica con los siguientes valores:

- 0.-Ninguna
- 1.-Coagulación intravascular diseminada
- 2.-Choque séptico
- 3.-Hemorragia del sistema nervioso central.

REACCIONES ADVERSAS AL USO DE ACIDO TRANSRETINOICO: Variable categórica con los siguientes valores:

- 1.-Hiperleucocitosis
- 2.-Fiebre
- 3.-Hipertensión
- 4.-Síndrome ATRA

SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO: Variable numérica continua expresada en días. Se empezará a contar a partir del momento del diagnóstico hasta que suceda un evento. Se definirá como evento a la recaída, muerte y abandono del tratamiento.

SOBREVIDA GLOBAL: Variable numérica continua expresada en días. Se empieza a contar el tiempo desde el momento del diagnóstico hasta la muerte o pérdida del paciente por abandono.

PLAN DE ANÁLISIS

Con los datos generados se realizarán las estadísticas descriptivas, medidas de dispersión y tendencia central y Kaplan Meier para análisis de supervivencia.

RESULTADOS

Se incluyeron en total 40 pacientes, 21 del sexo femenino y 19 del masculino, el promedio de edad al momento del diagnostico fue de 7.8 años, con edad mínima de 1.3 y máxima de 15 años (Fig. 1)

Fig. 1. DISTRIBUCION POR SEXO DE LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA

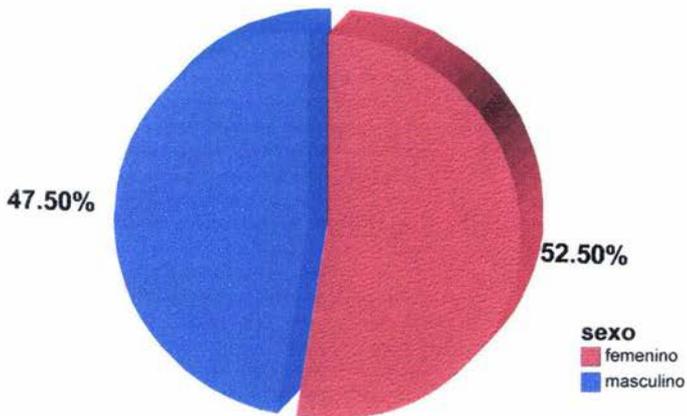
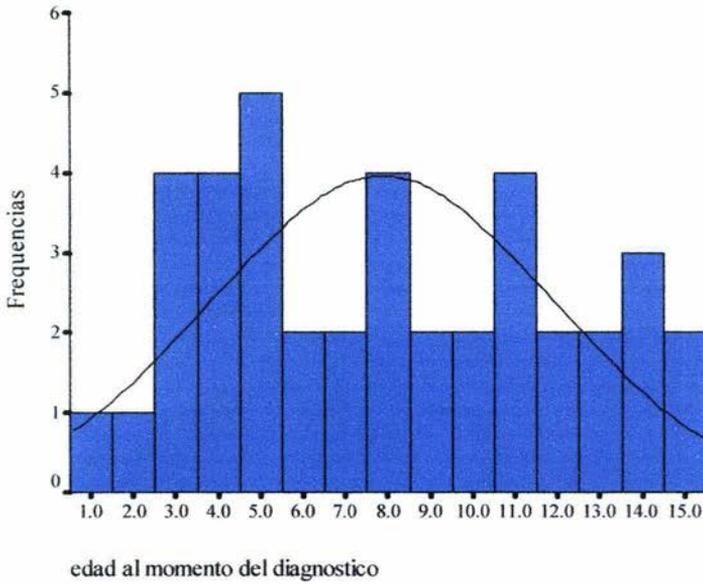


Fig. 1 EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO



La mayor parte de los pacientes provenían del D.F. (27.5%), Estado de México (22.5%), Guerrero (17.5%) e Hidalgo (12.5%); esto es explicable por la población referida a nuestro hospital por cercanía.

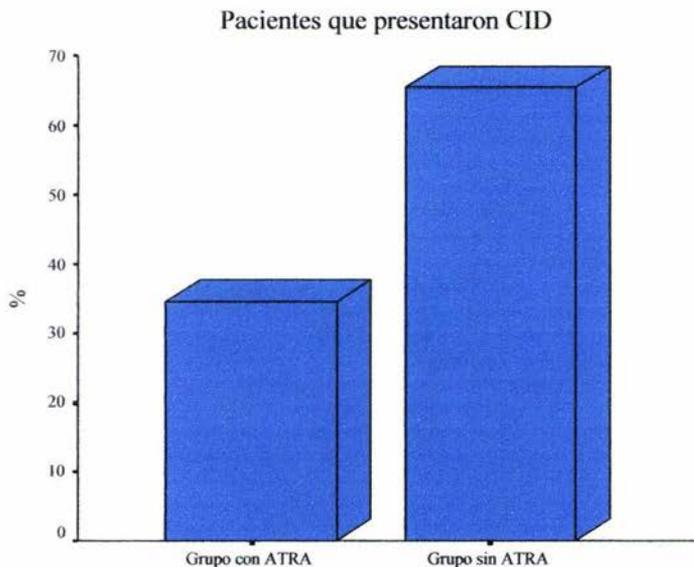
Se dividió a los pacientes en dos grupos: grupo ATRA(grupo1) que son los pacientes a los que se les administró ácido transretinoico(ATRA) durante la terapia de inducción a la remisión y grupo sin ATRA(grupo2), que corresponde al grupo de pacientes tratados con quimioterapia durante la inducción a la remisión. En el primer grupo se incluyeron 19 pacientes (47.5%) y en el segundo 21 (52.5%), del primer grupo 12 pacientes fueron del

sexo femenino (63.2%) y 7 del masculino (36.8%), en el segundo grupo 9 fueron del sexo femenino (42.9%) y 12 del masculino (57.1%).

En cuanto a parámetros clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico, en ambos grupos la cuenta media de leucocitos fue de 16681, con un valor mínimo de 500 y máximo de 276000, siendo el valor más representativo el de 4550 ,que corresponde al valor de la mediana con estimador M-Huber de 5032 y M-Tukey de 3807.

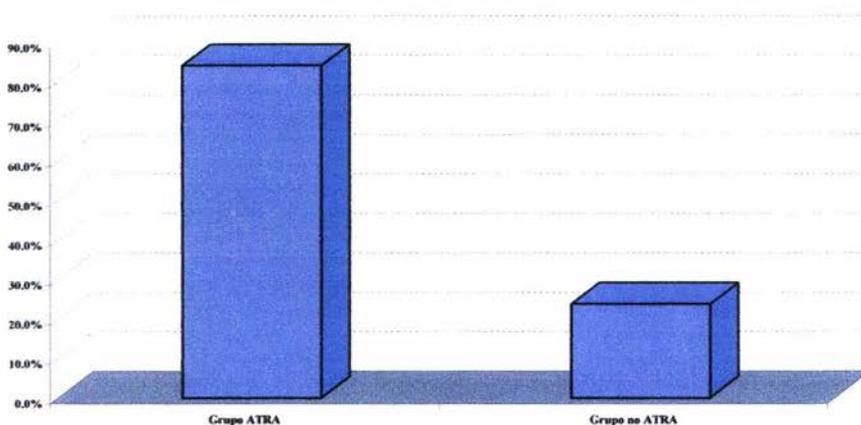
Durante la inducción a la remisión, se corroboró presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) en 9 (47.4%) de los pacientes del grupo ATRA, contra 17 (81%) del segundo grupo, encontrando esta diferencia estadísticamente significativa con base a una $\chi^2 = 4.94$ ($p = 0.026$). Prueba exacta de Fisher de dos colas con valor de ($p = 0.046$). (ver Fig. 2)

Figura 2.



Se alcanzó remisión completa en 16(84.2%) pacientes del grupo ATRA, contra 5(23.8%) del segundo grupo, con resultado altamente significativo, en base a una $\chi^2 = 12.1$, con valor de $p < 0.001$. Prueba exacta de Fisher de 2 colas con resultado también altamente significativo con valor de $p < 0.001$ (Fig.3)

Figura 3. Pacientes que alcanzaron remisión completa



$$\chi^2 = 12.1$$

$$p < 0.001.$$

En cuanto a los resultados post inducción a la remisión, a todos los pacientes se les administró quimioterapia, posterior a documentar remisión completa con ATRA en base a la desaparición de promielocitos anormales en un aspirado de médula ósea normocelular y normalización de los parámetros hematológicos, la quimioterapia básicamente consistió en 2 esquemas, el primero que incluye daunorrubicina, ARA-C, etoposido y dexametasona que se administra a los pacientes con leucemia aguda no linfoblástica desde 1997 y el segundo

esquema que consiste en la administración de vincristina, adriamicina o daunorrubicina, prednisona o dexametasona y ARA-C administrado a los pacientes ingresados al hospital antes de 1997, encontrando los siguientes resultados: en el grupo ATRA 7(36.8%)pacientes se encuentran vivos sin actividad tumoral, contra cero pacientes del segundo grupo. murieron con actividad tumoral 6 (31.6%) del primer grupo contra 14(66.7%), del segundo grupo.

Murió un paciente en ambos grupos sin actividad tumoral (5.3 y 4.8%) respectivamente. Abandonaron el tratamiento 5(26.3%) del grupo ATRA, contra 2(9.5%) en el segundo grupo. Se documentó recaída en 7(17.5%) del total de pacientes, correspondiendo 6 (15%) al grupo ATRA y 1(2.5%) del grupo sin ATRA. (Tabla 1).

Tabla 1. Estado actual de los pacientes

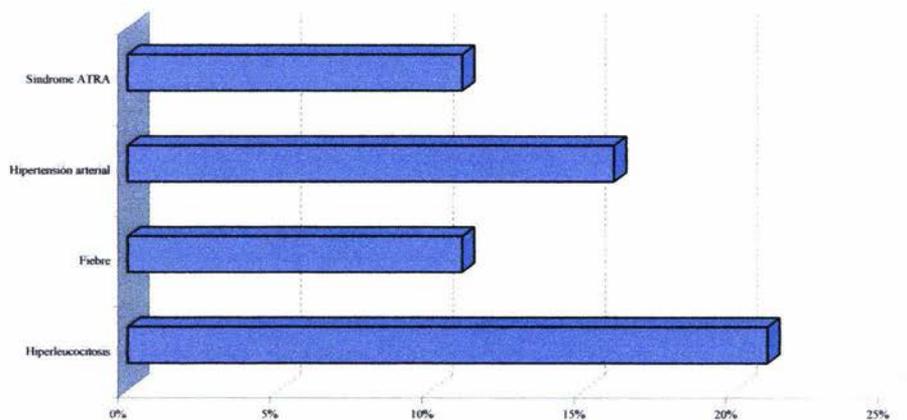
	ATRA n=19	Sin ATRA n=21
Vivos sin actividad tumoral	7(36.8%)	0
Muertos con actividad tumoral.	6(31.6%)	14(66.7%)
Abandonaron tratamiento	5(26.3%)	2(9.5%)
Recaída	6(15%)	1(2.5%)

La principal causa de muerte en ambos grupos fue coagulación intravascular diseminada, presentándose el mayor número de casos en el grupo en el que no se utilizó ATRA en inducción a la remisión, con 11(52.3%) muertes por CID, contra 6(31.5%) del grupo tratado con ATRA. Muerte por choque séptico se presentó en 2(10.5%) de los pacientes del grupo 1, contra 4(19.0%) del grupo 2.

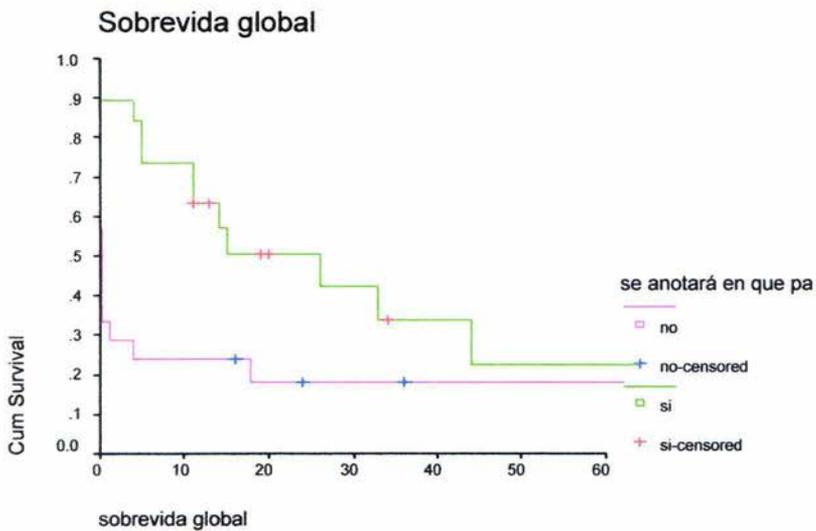
De los 19 pacientes en los que se utilizó ATRA, se documentaron reacciones adversas en 8(42.1%) de estos pacientes, siendo la reacción adversa más común leucocitosis 4(21.05%),

seguido de hipertensión 3(16%), fiebre 2(11%) y síndrome ATRA en 2(11%) , no se documentó pseudotumor cerebri en este grupo de pacientes, cabe mencionar que algunos pacientes presentaron más de una reacción adversa. (Fig.5)

Fig. 5 REACCIONES ADVERSAS CON EL USO DE ATRA

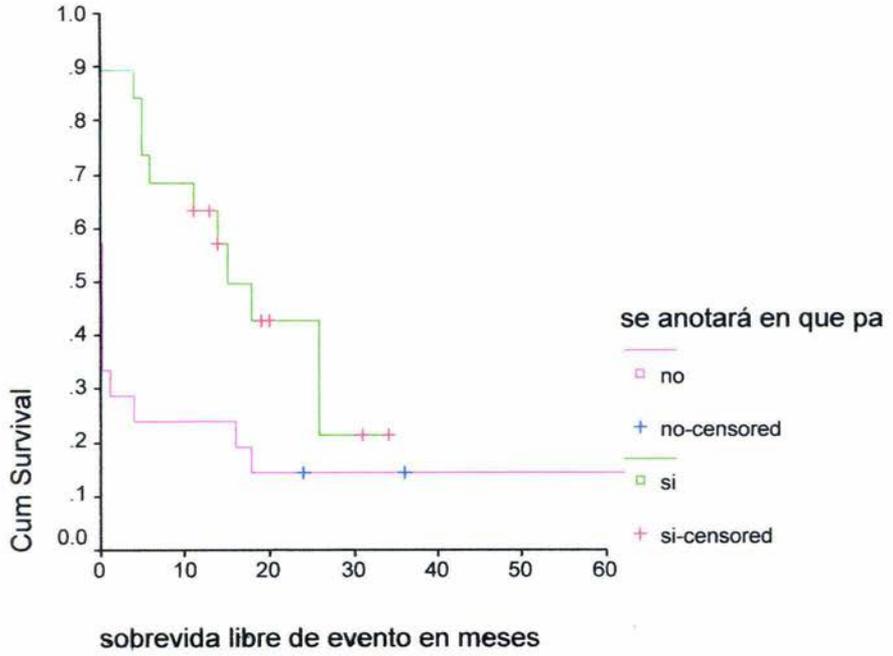


La sobrevida global para el grupo ATRA fue de 36.84%, cabe mencionar que en este grupo 5 pacientes con remisión completa abandonaron el tratamiento, de incluirlos en la sobrevida global ésta se incrementa al 60%. En el segundo grupo la sobrevida global fue de 19.8%, con 2 pacientes que abandonaron tratamiento. Con valor estadísticamente significativo con $p < 0.01$



En cuanto a la supervida libre de evento, en el grupo ATRA fue de 36.84, contra 14.9% en el grupo sin ATRA, al comparar ambos grupos la diferencia es estadísticamente significativa, con valor de $p=0.01$

Sobrevida libre de evento



DISCUSIÓN:

Las características de los niños con leucemia aguda promielocítica presentados en este trabajo de tesis, son similares a los reportados en la literatura, el discreto predominio en el sexo femenino demostrado en este trabajo está reportado en algunas series.²⁰ Sin embargo, existen estudios clínicos en los que no encontraron predominio por algún sexo^{14,17}.

La media de edad al momento del diagnóstico varía según algunos reportes entre 9 y 15 años.¹⁴⁻²⁰ En la población estudiada encontramos un valor similar con media de edad al momento del diagnóstico de 7.9 años y un comportamiento bimodal también reportado en otras series²⁰ con 15% de pacientes menores de tres años. De igual manera se menciona que la cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico es más alta que en los adultos, sin embargo existen artículos publicados en los que se menciona que la cuenta leucocitaria la mayoría de las veces es normal²⁰ y que coincide con lo que se encontró en este estudio, aunque el rango que se encuentra en estos pacientes es muy amplio con valores mínimos de 500 y máximos de 276000.

Los estudios que se han publicado en niños a nivel mundial sobre el uso de ATRA más quimioterapia son pocos y en la mayoría coinciden que el rango de remisión completa va del 86 al 95%^{1,14,17,19} en el presente estudio encontramos 84.2% de remisión completa, con 3 muertes tempranas por coagulación intravascular diseminada que obviamente no alcanzaron la remisión y que habían recibido menos de 7 días de tratamiento con ATRA.

En cuanto a las reacciones adversas al uso de ácido transretinoico, en niños se ha reportado que están representadas en primer lugar por el síndrome ATRA y en forma secundaria por pseudotumor cerebri^{1,19}, sin embargo existe un reporte que coincide con lo expuesto en este trabajo en donde encontramos que la reacción más frecuente es la hiperleucocitosis¹⁴ la cual se presentó durante los primeros 10 días de tratamiento con ATRA y fueron tratados con dexametasona con adecuada respuesta.

Otros efectos adversos que se presentaron fueron: fiebre, hipertensión y síndrome ATRA, en esta serie no se documentó pseudotumor cerebri y tampoco cefalea que en otros estudios se menciona como un efecto adverso frecuente^{1,17} el cual es dosis dependiente, mencionándose con dosis diarias de 45 a 60mgm², lo que podría explicar la poca incidencia en este estudio, ya que en todos los pacientes se utilizaron dosis de 40mgm² al día

En los pacientes que presentaron tendencia a desarrollar leucocitosis, a todos se les suspendió la inducción a la remisión con ácido trans retinoico, iniciándoles inmediatamente quimioterapia y todos alcanzaron remisión completa.

En cuanto a la recaída se documentó en 6 pacientes del grupo ATRA (31.6%), con menor porcentaje en el grupo en el que no se utilizó ATRA, esto es explicable por la alta mortalidad en forma temprana que presentó este grupo. En este rubro cabe mencionar que ninguno de los pacientes tratados con quimioterapia durante la inducción a la remisión están vivos en este momento.

La sobrevida libre de evento que obtuvimos fue de 36.64, lo cual es menor a lo reportado por el grupo Europeo de leucemia promielocítica y por otras series¹⁴⁻²⁰, ésta sobrevida en el Hospital Infantil de México se ha duplicado si comparamos los resultados que teníamos antes del uso de ácido trans retinoico, con una sobrevida libre de evento de 14.9%, aún así ambos resultados están por debajo de lo reportado a nivel mundial.

Consideramos que desde el uso de ácido transretinoico en nuestro hospital se ha disminuido en forma muy importante la morbimortalidad de la leucemia aguda promielocítica, sin embargo aún tenemos resultados por debajo de lo reportado en otros estudios, lo cual lo podríamos atribuir en primer lugar al abandono del tratamiento que en el caso de pacientes con este tipo de leucemia en esta serie es muy alto.

Otra situación que pudo haber influido en los resultados de supervivencia, es el hecho de que en los pacientes que se detectaron reacciones adversas se suspendió la inducción a la remisión con ácido transretinoico, iniciándoles inmediatamente quimioterapia, cuando la

tendencia mundial es bajar la dosis de ATRA y agregar un esquema de quimioterapia, no se reporta en ninguna serie la suspensión del retinoide a menos que se comprometa la vida del paciente

En éste estudio, en el grupo tratado con ácido transretinoico abandonaron el tratamiento 5 pacientes, que representan el 26% del total de pacientes tratados con ATRA, lo cual influyó de manera negativa en los resultados de sobrevida libre de evento y global, de excluirlos en el cálculo de sobrevida, ésta se elevaría a 60%, siendo aún así menor a la reportada a nivel mundial.

Como se mencionó en párrafos anteriores, la tasa de remisión completa alcanzada en el grupo tratado con ácido transretinoico, es comparable a la reportada a nivel mundial, sin embargo, las tasas de sobrevida libre de evento y global están por debajo de los resultados obtenidos actualmente en otras series, por lo que se identifica un problema para mantener la remisión debido a la quimioterapia de mantenimiento en estos pacientes. Por lo tanto es evidente que debe modificarse la terapia de mantenimiento para el tratamiento de la leucemia aguda promielocítica en éste hospital.

En conclusión, en el presente estudio se hace una comparación entre los pacientes a los que se les administró ácido transretinoico como terapia de inducción a la remisión con los pacientes que fueron tratados solamente con quimioterapia, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de remisión completa, disminución de eventos de coagulación intravascular diseminada, disminución de muertes por alteraciones de la coagulación, así como en la sobrevida libre de evento y global, sin embargo aunque los resultados obtenidos son con mucho mejor a los obtenidos antes del uso de ácido transretinoico, se detectan problemas para mantener las tasas de remisión logradas, por lo que éste estudio sirve como base para estudios posteriores en los que se modificará en primer lugar la terapia de mantenimiento en cuanto a fármacos y dosis administradas. Trabajando en forma conjunta con los departamentos de trabajo social y psicología para disminuir el porcentaje de abandonos de tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-S.de Botton, V. Coiteux. Outcome of Childhood Acute Promyelocytic Leukemia With All-Trans-Retinoic Acid and Chemotherapy. *Journal Of Clinical Oncology*. April 2004; 22(8): 1404-1412.
- 2.-Degos, Laurent. The History of acute Promyelocytic Leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2003; 122(4): 539-553.
- 3.-Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG (FAB Co-operative Group). Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976; 33:451-458.
- 4.-RE Gallagher. Retinoic Acid Resistance in Acute Promyelocytic Leukemia. *Leukemia*. 2002; 16: 1940-1952.
- 5.-Richard S. Lemons, M.D. Acute Promyelocytic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1995; 17(3): 198-210.
- 6.-JM Bennet, D Catovsky, M-T Daniel. Hypergranular Promyelocytic Leukemia: Correlation Between Morphology and Chromosomal Translocations Including t(15;17) and t(11;17). *Leukemia*. 2000; 14: 1197-2000.
- 7.-Robert H Lurie, Comprehensive Cancer Center. Acute Promyelocytic Leukaemia: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Aug; 4(8): 1379-92.
- 8.-Ohno R, Asou N, Ohnishi K. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: Strategy Toward Further Increase of Cure Rate. *Leukemia*. 2003 Aug; 17(8): 1454-1463
- 9.-D Douer, L Ramezani, J Parker and AM Levine. All-trans-retinoic acid Effects the Grow, Differentiation and Apoptosis of Normal Human Myeloid Progenitors Derived from Purified CD34⁺ Bone Marrow Cells. *Leukemia* 2000. 14: 874-881.
- 10.-JA Fontana and AK Rishi. Classical and Novel Retinoids: Their Targets in Cancer Therapy. *Leukemia*. 2002. 16: 463-472
- 11.-P Warrel, M.D. Stanley, R. Frankel, M.D Wilson. Differentiation Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia with Tretinoin(all-trans-retinoic acid). *The New England Journal of Medicine*. 1991; 324: 1385-93.

- 12.-X Thomas, H Dombret, C Cordonnier, A Pigneux. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia by all-trans retinoic acid therapy followed by timed sequential chemotherapy and stem cell transplantation. *Leukemia* 2000; 14: 1006-1013.
- 13.-CR Walkley, Y-D Yuan, RAS Chandraratna. Retinoic acid receptor antagonism in vivo expands the numbers of precursor cells during granulopoiesis. *Leukemia* 2002;16: 1763-1772.
- 14.-Bapna A, Nair R, Tapan KS, Nair CN, Kadam P. All-trans-retinoic acid (ATRA): pediatric acute promyelocytic leukemia. *Pediatric Hematology & Oncology* 1998 May-Jun. 15(3): 243-8.
- 15.-PG Lutz, C Moog-Lutz, YE Cayre. Signaling revisited in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2002. 16: 1933-39
- 16.-MS Tallman. Retinoic acid syndrome: a problem of the past?. *Leukemia* 2002. 16: 160-161
- 17.-Mann G, Reinhardt D, Ritter J, Hermann J, Schmitt K. Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann Hematology* 2001. 80(7): 417-422.
- 18.-Ruiz-Argüelles GJ, Lobato Mendizabal E, Delgado Lamas JL, Gómez-Almaguer. *Am J Hematol.* 1999 Nov; 62(3): 139-43.
- 19.-Hirota T, Fujimoto T, Katano N, Treatment results of intermittent and cyclic regimen with ATRA and chemotherapy in childhood acute promyelocytic leukemia. Children's Cancer and Leukemia Study Group. *Japanese Journal of Clinical Hematology* 1997. 38(11): 1177-82
- 20.-S. De Botton, V. Coiteux, S Chevret. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* abril 2004. 22(8): 1404-12.