

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI**

**TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA CON
ATRA E IDARRUBICINA EN INDUCCIÓN A LA REMISION,
IDARRUBICINA EN CONSOLIDACIÓN Y ATRA/ MERCAPTOPURINA Y
METOTREXATE EN MANTENIMIENTO.**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN :**

HEMATOLOGIA

**PRESENTA:
DRA CAROLINA COBOS AYALA.**

**ASESOR DE TESIS:
DRA SUE CYNTHIA GOMEZ CORTES.**



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.

DRA. LEONOR A BARILE FABRIS.
Jefe de la División de educación Médica e Investigación
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional
SXXI IMSS.

DR. LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA.
Profesor titular del Curso de Posgrado en Hematología
Jefe del servicio de Hematología del Hospital
De Especialidades del Centro Médico Nacional
Siglo XXI IMSS.

DRA SUÉ CYNTHIA GÓMEZ CORTÉS
Médico adscrito al servicio de Hematología del Hospital
De Especialidades del Centro Médico Nacional
Siglo XXI IMSS.

DEDICTORIA

A MIS PADRES.

Por su apoyo , su amor y confianza en cada momento de mi vida. |

A MIS HERMANAS: Por su cariño y compañía. |

A MIS PROFESORES, a todos y cada uno de ellos por su enseñanza, y su amistad |
, en especial al Dr . Perez Rocha.

A MIS AMIGOS Edgar, Alejandro y particularmente Nancy que son ya parte de mi vida.

A IVAN: por su paciencia y amor. Gracias por haber llegado a mi vida.

INDICE

	Pags.
Antecedentes	4
Planteamiento del Problema	5
Hipótesis	9
Objetivo del estudio	10
Material , pacientes y métodos	11
Descripción de variables operativas	13
Resultados	15
Conclusiones	22
Anexo	24
Bibliografía	25

1 ANTECEDENTES

La leucemia aguda promielocítica (LPA M3) fue descrita por primera vez en 1957, es caracterizada por un arresto en la maduración de las células leucémicas en estadio de promielocito.(1) Es uno de los subtipos de la Leucemia Mieloide Aguda en la clasificación de la FAB, y de acuerdo a esta clasificación existen 2 variantes reconocidas; la clásica o hipergranular y la hipogranular o microgranular. En más del 80 al 90% de los pacientes existen datos de diátesis hemorrágica y coagulación intravascular diseminada caracterizada por la presencia de altos niveles de productos de degradación de la fibrina y niveles bajos de fibrinógeno y altos niveles de Anexina II. Estas características son constantemente asociadas con niveles normales de Antitrombina III y niveles reducidos del inhibidor del plasminogeno tisular. En el cariotipo existe una translocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17.(2-4) Existen criterios morfológicos, clínicos y citogenéticos para su clasificación. Es la única leucemia que tiene una respuesta exquisita al ácido holo trans retinoico in vitro y en vivo, que induce su diferenciación y que actualmente es curable con la aplicación de antraciclinas y el ácido holo trans retinoico, seguidos por terapia de mantenimiento en más del 75%(5-7).

La incidencia de LMA M3 varía en cuanto a la región geográfica con una frecuencia de entre 5 al 15% de todas las leucemias mieloides agudas en el norte de Europa; de un 10 a un 15% en Europa Mediterránea y más de un 30% en América Latina.

En 5 estudios realizados en México y un estudio realizado en los Ángeles (USA) se encontró una frecuencia del 25% del total de LMA en la población mestiza mexicana(8-9)

La LMA M3 es caracterizada por la traslocación 15/17 con fusión de una parte del gen del receptor alfa del ácido retinoico(RAR α) del cromosoma 17 a una parte del cromosoma 15. La fusión de estos genes es suficiente para provocar este tipo de leucemia induciendo un arresto en la maduración y diferenciación mieloides en estadio de promielocito. El ácido retinoico regula la expresión de su propio receptor RAR- β .(10-11).

En aproximadamente 1% de los casos existen variantes en las aberraciones cromosómicas, dentro de las cuales la más común es la fusión del gen RAR α con el gen Zinc Finger de la leucemia promielocítica (PLZF) En estudios in vivo se ha demostrado que las células con la expresión de este gen no responden al tratamiento con ATRA solo. (12)

El pronóstico de los pacientes con LMA M3 ha presentado una marcada mejoría después de la introducción del ATRA en los 90. En la Era Pre ATRA se usaban regímenes de quimioterapia con Citarabina a dosis altas, logrando remisiones completas(RC) entre un 50 a 60% en los años 70. Se encontró una baja respuesta particularmente en pacientes con hiperleucocitosis, mayores de 60^a y variante hipergranular al diagnóstico.(13) La falla en la respuesta fue atribuida en la mayoría de los casos a muertes por hemorragia del Sistema Nervioso Central(SNC) durante los primeros días de tratamiento(13-14). En un estudio llevado a cabo por el grupo Italiano(GIMEMA) se comparó la administración de idarrubicina sola, y de idarrubicina en combinación con ARA C, En el análisis se demostró que la Sobrevida libre de enfermedad(SLE) fue mayor con el régimen de inducción con Idarrubicina sola y ha sido menor en pacientes con cuentas de leucos superior a 10,000 a su ingreso.(5).

Después de la introducción del ATRA en la época de los 90. y su utilización como tratamiento inicial en la inducción a la remisión se han visto mejorados los resultados. Los rangos alcanzados de remisión se reportan en aproximadamente un 90%; generalmente las dosis utilizadas fueron de 45mg/m²sc.(13). En estudios comparativos utilizando quimioterapia sistémica sola vs ATRA la Sobrevida Libre de Enfermedad(SLE) ha sido significativamente mayor en esta última, reduciendo además el riesgo de recaída temprana. En algunos estudios la adición de Arabinosido de Citosina(ARA C) y antraciclicos en el mantenimiento ha logrado remisiones completas (RC) de un 89 % a 2 años y SLE del 79% . Después del término de la Quimioterapia se ha encontrado un 93% de RC. En estudios hechos por el grupo europeo se han visto resultados similares pero utilizando esquemas con ATRA., ARA C mas DNR. (15)

En cuanto al esquema de consolidación es casi obligatorio iniciarla después de la IR porque los estudios iniciales han mostrado una mayor recaída en aquellos pacientes que solo recibieron ATRA .. En algunos estudios se han seguido esquemas con ARA C a 3 g/m²sc mas ATRA. En el Grupo Norteamericano se utilizó 1 ciclo de daunorrubicina (DNR) a dosis de 45mg/sc por día por 3 días y dosis estándar de citarabina de 100 mg /m²sc por día por 7 días, seguidos por un segundo curso con ARA C a 2 gr /m²sc dos veces al día por 4 días con 2 días de daunorrubicina 45mg/m²sc.. Estas dosis fueron reducidas en pacientes de mas de 60 a. En un estudio realizado por el Grupo PETHEMA se utilizó en la terapia posremisión ciclos de idarrubicina o daunorrubicina sin adición de ARA C..(16).

En estudios hechos en el grupo Europeo se comparó el mantenimiento con ATRA y sin ATRA,. Los resultados obtenidos a 2 años mostraron un 25% de recaída en quienes no recibieron ATRA a comparación de un 13% de aquellos que si lo recibieron. Particularmente los pacientes mas beneficiados con el mantenimiento fueron aquellos con una cuenta de leucos de mas de 5000.(16)

Dos grandes estudios aleatorizados sugirieron que la terapia de mantenimiento es útil. En el grupo Norteamericano la sobrevida libre de enfermedad fue mayor en aquellos pacientes en los que se les dio la Inducción con ATRA además del mantenimiento. El grupo Europeo utilizó el siguiente esquema después de 3 ciclos de consolidación:

- ATRA a dosis estándar diario por 15 días cada 3 meses.
- 6 Mercaptopurina: 90 mg/m²sc.
- metotrexate 25mg/m²sc por semana;

En estos pacientes se tuvo una disminución en la tasa de recaídas. El grupo español que utilizó ATRA mas idarrubicina para la inducción,, antraciclina para la consolidación y mantenimiento con ATRA/ mercaptopurina/ y metotrexate presentaron una recaída de menos del 5%.(16)

Los resultados a largo plazo han demostrado lo siguiente: la SLE a 5 años en esquema con ATRA/Idarrubicina/citarabina en la inducción, daunorrubicina y citarabina para la consolidación pero sin mantenimiento fue de una 63%.

En el grupo Norteamericano con pacientes tratados con ATRA/Idarrubicina / Citarabina para la inducción, altas dosis de citarabina mas daunorrubicina para la consolidación, tuvieron una SLE a 5 años de 74%.

En el estudio no aleatorizado del grupo Español utilizando ATRA mas idarrubicina para la inducción, antraciclina para la consolidación y mantenimiento con ATRA, Mercaptopurina y metotrexate sin citarabina tuvieron una SLE del 90% a 4 años.

Aunque el beneficio al adicionar ATRA en los ciclos de consolidación no se ha demostrado aun en estudios aleatorizados, existen 2 comparaciones históricas de estudios consecutivos llevados a cabo separadamente por el grupo Italiano y Español en el cual se emplearon distintos esquemas de tratamiento de consolidación basados en el riesgo de recaída de cada paciente. De acuerdo a estos estudios la estrategia empleada era minimizar la mortalidad y morbilidad relacionada a la quimioterapia con un máximo potencial de curación y menor toxicidad y con un amplio efecto antileucémico.. En ambos estudios el ATRA se utilizó a dosis de 45 mg/m² por 15 durante cada una de las tres consolidaciones. En el estudio Italiano sugieren que aquellos pacientes de mas de 60 años de edad se pueden beneficiar con una combinación de ATRA mas antraciclinas sin dosis intercalantes de citarabina(19).

El grupo español diseñó dos protocolos terapéuticos de la LPA siguiendo una estrategia adaptada al riesgo de mortalidad precoz y recaída :LPA 96 y LPA 99 en los cuales se identificaron 3 grupos de riesgo:

-Bajo Riesgo: pacientes con cuenta de leucos de menos de 10,000 y cuenta de plaquetas de mas de 40,000.

-Riesgo Intermedio: , paciente con leucos de menos de 10,000 y cuenta de plaquetas de menos de 40,000.

-Riesgo alto: Leucos iguales o mayores a mas de 10,000 y plaquetas de menos de 40,000.

Se mostró una mayor tasa de recaída en el protocolo de LPA 96 vs LPA 99.. La Sobrevida Global a 3 años para el protocolo LPA 96 fue del 76% y para el protocolo de LPA 99 fue del 85%. Este esquema muestra una gran eficacia con efecto antileucémico con una moderada toxicidad.(10/20).

Se ha encontrado una recaída de aproximadamente 10 al 15% . en pacientes en los que se ha utilizado solo ATRA seguido por el mantenimiento. Las mediciones utilizadas para evaluar la recaída fueron: medición de la enfermedad mínima residual por medio de Reacción en cadena de polimerasa(PCR) la cual tiene una sensibilidad para detectar menos de 10^3 a -10^4 células leucémicas(capacidad para detectar una célula leucémica entre 1000-10000 normales) y análisis del rearreglo de PML RARa.

El monitoreo molecular permite una mejor medición de la respuesta a la terapéutica e identifica a los pacientes con alto riesgo, así como también identifica en un estadio temprano una recaída molecular y la terapia de rescate a administrar antes de que se presente la recaída clínica de la enfermedad.(17)

Los factores que predicen riesgo de recaída fueron una cuenta de leucos al diagnóstico elevada, cuenta baja de plaquetas,y expresión de CD 34 y CD2. .En estudios mas recientes se ha mostrado que la presencia de CD 56 predice peor pronóstico.

El trióxido de arsénico es el tratamiento considerado para aquellos pacientes con recaída después del tx con ATRA.(22) En pacientes con recaída después de trióxido de arsénico fue considerado el trasplante de médula ósea alogénico o auto trasplante claro, después de lograr una segunda remisión.. La sobrevida libre de leucemia fue de un 48% para auto trasplante y de un 42% para alotrasplante. La mortalidad relacionada al trasplante fue de un 19% para autotrasplante y de un 42% para alotrasplante. La combinación de ATRA mas quimioterapia es potencialmente curativa en un 75 a 80% en pacientes con nuevo diagnóstico y no es justificable la recomendación de Trasplante de médula ósea como una estrategia a considerar de primera opción.(23).

Los efectos adversos más frecuentemente vistos fue el síndrome de ATRA observado en aproximadamente 6 a un 27% y la mortalidad asociada fue de un 8 a un 15%. La combinación de ATRA más quimioterapia en la inducción a la remisión ha disminuido la incidencia del mismo de un 25% en aquellos que solo recibieron ATRA a un 10% en aquellos que recibieron ATRA más quimioterapia,(15). Se observó también la disminución en la incidencia al emplear antes del inicio de la quimioterapia dosis de esteroide. (dexametasona). Otra de las posibles complicaciones observada fue la coagulopatía la cual cedió en aproximadamente 6 días después del inicio del tratamiento con ATRA..

Por lo anterior se han determinado las siguientes conclusiones: (23)

- 1- El uso concomitante de ATRA más quimioterapia es notablemente superior que utilizar ATRA solo, por el mejor efecto antileucémico de la quimioterapia y por la disminución del riesgo de presentar Síndrome de ATRA.
- 2- La adición de Citarabina no ha demostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y que puede ser omitida en la fase de inducción y en la de consolidación.
- 3- Las recomendaciones actuales en el tratamiento en pacientes con LPA de novo incluyen :

Inducción: ATRA 45 mg /m² sc por día /por 45 a 90 días + antraciclina: daunorrubicina 50-60mg/m²sc por día por 3 días o idarrubicina 12 mg /m²sc por día por 4 días

Consolidación: 1 a 2 ciclos de antraciclina; daunorrubicina 50-60 mg m² /sc por 1 a 4 días o idarrubicina 5 mg /m²sc por 3 a 4 días, idarrubicina 12 mg m²/sc en la segunda y tercera consolidación por 3 a 4 días: considerar segundo ciclo de consolidación con mitoxantrona 10 mg /m²sc por día por 4-5 días.

Mantenimiento. ATRA 45 mg /m²sc por días por 15 días cada 3 meses + 6 MP 100mg/m²sc por días + Metotrexate 10 mg /m²sc cada semana por dos años en todos los pacientes

Seguimiento. Rearreglo PCR para PML /RAR α cada 3 a 6 meses por 2 años.

2-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los resultados obtenidos en los protocolos del grupo GIMEMA Y PETHEMA con la quimioterapia utilizada en La INDUCCIÓN, CONSOLIDACIÓN MANTENIMIENTO para leucemia promioloictica han tenido excelentes resultados en la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes.

No se ha evaluado el total de este esquema en nuestro país por lo que nuestra interrogante a responder es:

¿Cuál es la eficacia en la inducción, consolidación y mantenimiento en pacientes con LPA en el Hospital de especialidades del CMN SXXI?

¿Cuál es la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes tratados con quimioterapia de consolidación y mantenimiento para LPA?

¿Cuál es el porcentaje de respuesta molecular en los pacientes con dx de Leucemia Promielocítica Aguda tratados con este esquema de quimioterapia?.

1- OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar la respuesta al tratamiento con ATRA mas Idarrubicina en la inducción, Idarrubicina en la consolidación y con ATRA + metotrexate mas 6 mercaptopurina en el mantenimiento en pacientes con leucemia promielocitica aguda de Novo en el Hospital de especialidades del Centro Medico Nacional siglo XXI.

3 HIPÓTESIS:

La eficacia del tratamiento con idarrubicina en los ciclos de consolidación y ATRA + 6 mercaptopurina + metotrexate en los ciclos de mantenimiento es alta comparada con otros esquemas de mantenimiento y consolidación de quimioterapia estándar .La sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes ha sido reportada hasta de un 90% a 4 años.

1- MATERIAL , PACIENTES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes con diagnostico de LPA en el servicio de Hematologia del HE CMNSXXI del IMSS. En un periodo comprendido desde el primero de octubre del 2001 hasta el 31 de octubre del 2004.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variables independientes:

Tratamiento inducción: Acido holo-transretinoico: inicia desde el dia 1 del esquema hasta lograr la remisión completa ó un máximo de 90 dias VO a dosis de 45mg/m²sc.

Idarrubicina 12 mg/m²sc los dias 2,4,6 y 8 de tratamiento por infusión intravenosa lenta (20 min).

Tratamiento: Consolidación cada mes.

- CICLO 1: Idarrubicina: 7mg/m² sc por 4 dias.
- CICLO 2: Idarrubicina 7 mg/m²sc por 4 dosis
- CICLO 3: Idarrubicina: 7 mg/m²sc por 4 dosis

MANTENIMIENTO: Ciclos trimestrales

- ATRA: 45 mg/m²sc via oral diario por 15 dias.
- 6 Mercaptopurina: 50 mg m²/sc cada 24 hrs , a excepcion de los dias en que se administre ATRA y metotrexate.
- Metotrexate: 25 mg m² /sc semana. .Exceptuando los dias en que se administre el ATRA.

EDAD: Tomada en años cumplidos, se estratificara en mayores de 60 y menores de 60.

SEXO: De acuerdo a género; Hombre o mujer.

Cuenta basal de leucocitos: se estratificará en menos de 10x10⁹/L y mas de 10x10⁹/L.

Variable dependiente. Respuesta a la consolidación y el mantenimiento

Criterios de inclusión:

- Dx de LPA de novo
- Edad de 15 a 65 años.
- TGP , TGO y bilirrubinas menos de 3 veces por arriba de lo normal
- FEVI normal
- Sin hemorragia severa
- Hoja de consentimiento firmada
- Sin tx de quimioterapia o radioterapia previa
- Traslocación (15:17) y/o PLM –RAR alfa
- Expectativa de vida mayor a 48 hrs
- Sin infección grave

Criterios de no inclusión.

- HIV positivo
- Prueba de embarazo positiva
- Hemorragia a SNC
- Disfunción orgánica
- Criterios de exclusión.
- Toxicidad inadmisibles
- Progresión durante el tx
- Abandono.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

Leucemia Mieloide Aguda Promielocítica: Enfermedad maligna de tejido hematopoyético que se caracteriza por una proliferación de promielocitos anormales, donde los bastones de Auer en empalizada son habituales.

Remisión Completa: Médula ósea con menos del 5% de blastos.

No respuesta: persistencia de alteraciones morfológicas

No respuesta molecular: Persistencia del rearrreglo PML /RAR α después del tratamiento.

Selección de la muestra: No se tomará tamaño de muestra por ser estudio retrospectivo, no tiene controles, y la incidencia es baja(25%), por lo que se estimara poder estadístico con el numero de pacientes que se tienen disponibles.

6.- PROCEDIMIENTOS:

I- REGISTRO DE PACIENTES:

Se deben de registrar todos los pacientes diagnosticados con LPA durante el periodos de estudio, se incluyan o no en el protocolo. El registro de los pacientes se berea de llenar con formulario diseñado para tal fin. Cuando se decida la inclusión de un paciente en el protocolo deben de verificarse los criterios de inclusión y de exclusión. La hoja de recolección de datos debidamente llenada, será entregada al responsable del protocolo.

II- PROTOCOLO DE TRATAMIENTO:

A- Inducción a la Remisión:

Tratamiento Quimioterapeutico:

Acido holo-trans retinoico, se administra desde el dia 1 por via oral a una dosis de 45 mg/m²sc/ dia fraccionado en dos dosis.

Idarrubicina: 12 mg /m²sc los dias 2,4,6,y 8 de tratamiento pot infusión intravenosa lenta(20min)

El tratamiento con ATRA continuará hasta la obtención de la RC o hasta un máximo de 90 dias en casode promielocitos atípicos en médula ósea.

B : CICLOS DE CONSOLIDACIÓN:

3 ciclos en total

Idarrubicina_ 7 mg/m² sc, por 4 dosis, de forma intravenosa lenta.

Cada ciclo es mensual. Todos los pacientes deberán de obtener la remisión completa después de cada ciclo , con realización de Aspirado de Médula ósea. Realización de reareglo pml/rar alfa después de cada ciclo.

C- CICLOS DE MANTENIMIENTO:

Ciclos trimestrales por un total de 8 ciclos.

- ATRA: 45 mg m²/sc por 15 días cada 3 meses.
- 6 Mercaptopurina: 50 mg m² /sc cada 24 hrs , exceptuando los días en que reciba ATRA y metotrexate.
- Metotrexate: 25 mg m²sc/ semanalmente por 8 ciclos.

Posterior a cada ciclo de deberá de evaluar la remisión completa con realización de Aspirado de Médula Osea y Rearreglo pml/rar α . Por RT PCR

ANALISIS ESTADISTICO:

La naturaleza de las variables son Mediana y porcentajes de respuesta a la inducción a la remisión, ciclos de consolidación y ciclos de mantenimiento.

7.-RECOLECCION DE DATOS:

Todas las hojas de recolección de datos, concernientes tanto a la terapia de la inducción, consolidación y mantenimiento. Deberan ser llenadas debidamente y ser entregadas a la mayor brevedad a los coordinadores de protocolo. Se llenaran ls siguientes hojas:

. Registro de los pacientes eal diagnostico.

Datos de la inducción, la remision al concluir esta.

Datos de la consolidación en cada una de sus ciclos , documentar la remision hematologica y molecular en cada uno de los ciclos.

Datos del mantenimiento en cada uno de sus ciclos , documentar la remision hematologica y molecular al concluir cada uno de los ciclos.

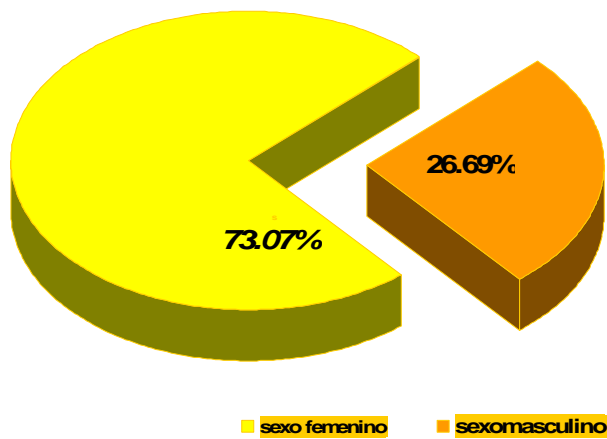
RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 37 pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica desde abril del 2001 hasta mayo del 2005. Las edades de presentación abarcaron desde los 17 hasta los 75 años de edad,

El promedio de edad fue de 36 años. De estos pacientes se excluyeron 11 pacientes, 3 pacientes se incluyeron en otro protocolo, 1 paciente abandonó tratamiento después de la inducción, 2 pacientes fallecidos antes de iniciar tratamiento por hemorragia en Sistema Nervioso Central,, 5 sin encontrarse expediente clínico.

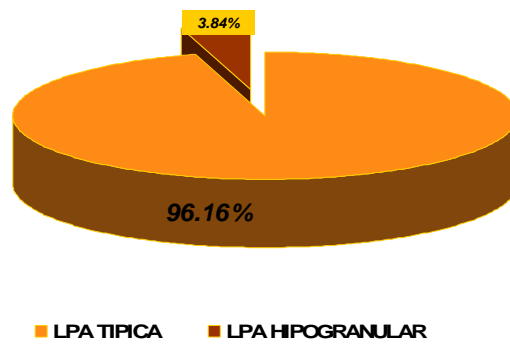
Se incluyeron en total 26 pacientes., de los cuales 19 fueron del sexo femenino (73.07%) y 7 fueron del sexo masculino (26.69%) .(fig 1). Del total de los pacientes que se incluyeron el 100% eran menores de 60 años de edad.

Fig.1 DISTRIBUCION POR SEXO AL DIAGNOSTICO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA



Del total de las leucemias solo 1 (3.84%) se diagnosticó como variante hipogranular.. (fig 2)

Fig 2 PORCENTAJE DE LAS DIFERENTES VARIABLES MORFOLOGICAS DE LA LPA



Los parámetros hematológicos de laboratorio fueron la biometría hemática con un mediana de plaquetas de 46,000; neutrófilos de 981, hemoglobina de 8.5 gr/dl.

En el 68.18% cursaron con médula ósea hiper celular, el resto varió entre normocelular e hipocelular.

Los datos clínicos al diagnóstico caracterizados por síndrome hemorrágico en el 100% de los casos, de los cuales los sitios por orden de frecuencia fueron: Piel con un 70.29%, epistaxis 9.09%, gingivorragia 9.09%, SNC 7.69%.hematuria:4.84%.(fig 3)

fig 3 PRINCIPALES SITIOS DE SANGRADO

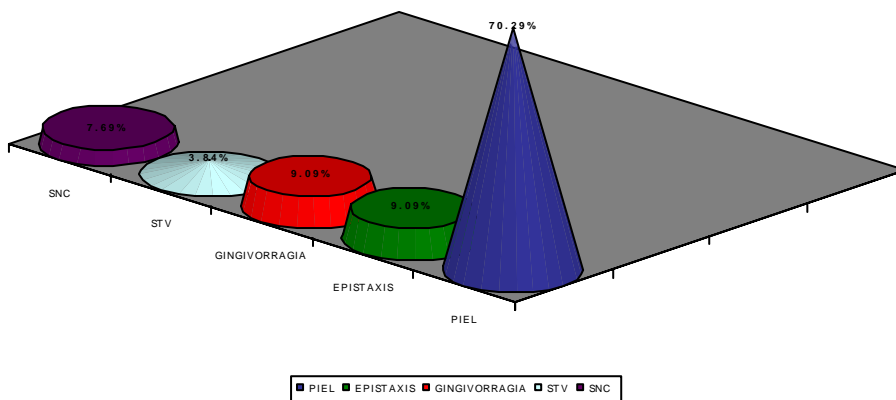
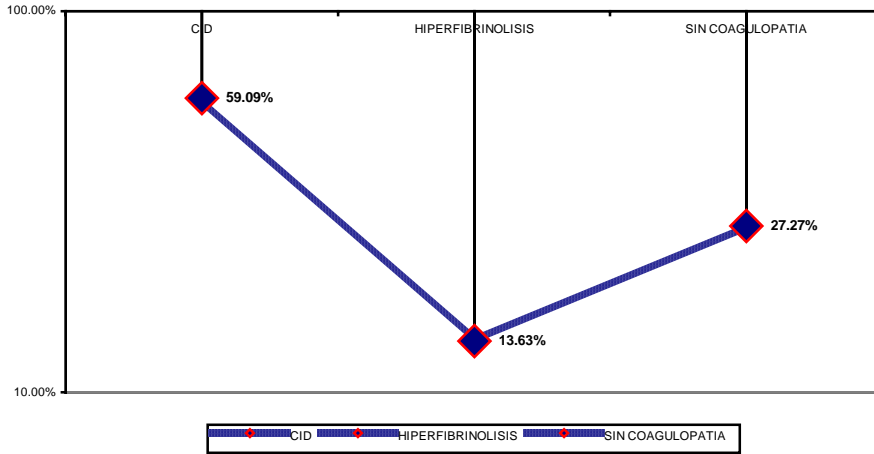


fig 4 COAGULACIÓN

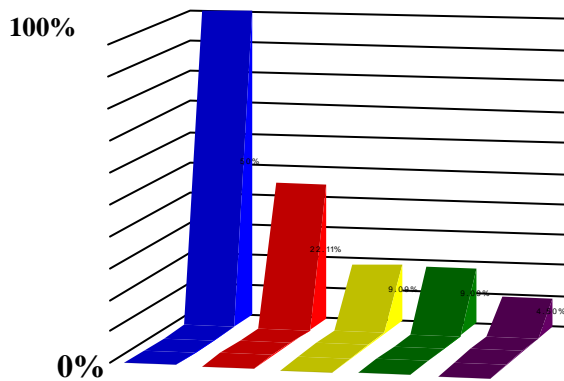


En un 63.6% de los pacientes presentaron Coagulación Intravascular diseminda, y en un 9.9 presentaron datos de fibrinolisis. El resto de los pacientes no presentaron coagulopatía, solo trombocitopenia. (fig 4)

De la características epidemiológicas en un 27.2% presentaron exposición a mielotóxicos.

Dentro de las enfermedades asociadas la hipertensión arterial sistémica fue la mas frecuente, presentándose en un 22.7% de los pacientes. La dislipidemia en segundo lugar en un 4.5% de los casos y en el 50% de los casos no se presento ninguna enfermedad asociada. (fig 5)

fig 5. ENFERMEDADES ASOCIADAS



Dentro de las características encontradas en el inmunofenotipo el 72% presento positividad para el CD 13; 59.9% para el CD 117; 50% para CD 33 ; 13.6% para CD34, y en el 100% para mieloperoxidasa.

Dentro de los grupos de riesgo al diagnostico el 4.34 % presento un riesgo bajo, el 60.66% presentó riesgo intermedio, y el 13% presento un alto riesgo. La cifra de plaquetas presentada fue de mas de 40,000 en un 31.8% y menos de 40,000 68%. Es importante mencionar que el 26% de los pacientes(6) presentaron al diagnostico cuentas leucocitarias mayores de 10,000 . (fig 6)

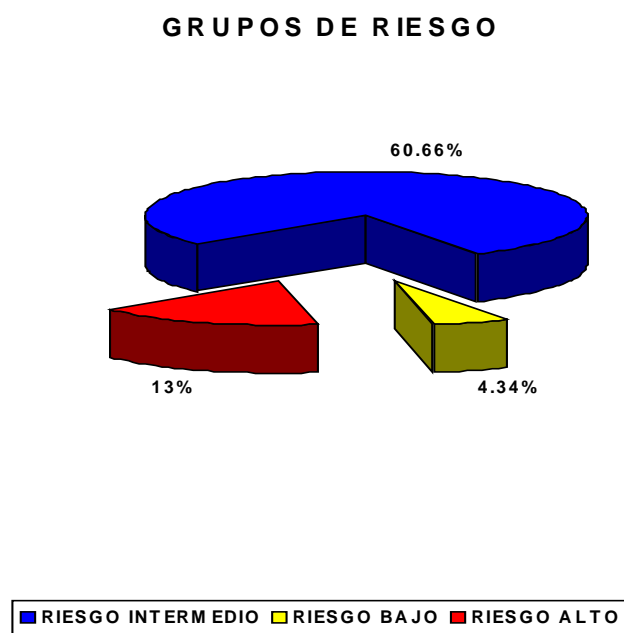


Fig 6.

Otro de los parámetros evaluados en este trabajo fue la presencia de la traslocación (15;17) la cual se pudo realizar en 16 pacientes al diagnóstico, los resultados que se obtuvieron fue la presencia de la traslocación (15;17) en un 46.15% (12 pacientes) y se reportó negativa en un 15.38% (4 pacientes).

Se realizó el rearrreglo pml/rar alfa solamente en 10 pacientes al diagnóstico, de los cuales el 100% fue positivo, cabe mencionar que en aquellos pacientes en quienes la traslocación fue negativa, solamente en 1 se pudo realizar el rearrreglo el cual fue positivo.

Los pacientes con leucemia promielocítica aguda presentan un síndrome hemorrágico en el 90 al 100% de los casos, y por lo tanto los pacientes presentan una mortalidad temprana, en el presente trabajo se encontraron un total de 7 pacientes fallecidos, de los cuales se tienen las siguientes características.

De todos los pacientes diagnosticados con leucemia promielocítica, (37 pacientes) se encontró una mortalidad general de un 16.21% (6 pacientes).

Y de los pacientes que fueron incluidos en el presente trabajo (26 pacientes) se encontró una mortalidad general de un 15.38% (4 pacientes)

También cabe mencionar que la mortalidad temprana fue de un 7.69% (2 pacientes)

1 paciente falleció por IAM en la inducción a la remisión asociado a la enfermedad de base.

1 paciente falleció por sepsis y falla orgánica múltiple.

1 paciente falleció por toxicidad hepática asociada a la quimioterapia, con una supervivencia libre de enfermedad de 48 meses.

1 paciente falleció por recaída de la enfermedad después de 3 años de tratamiento.

Survival Function

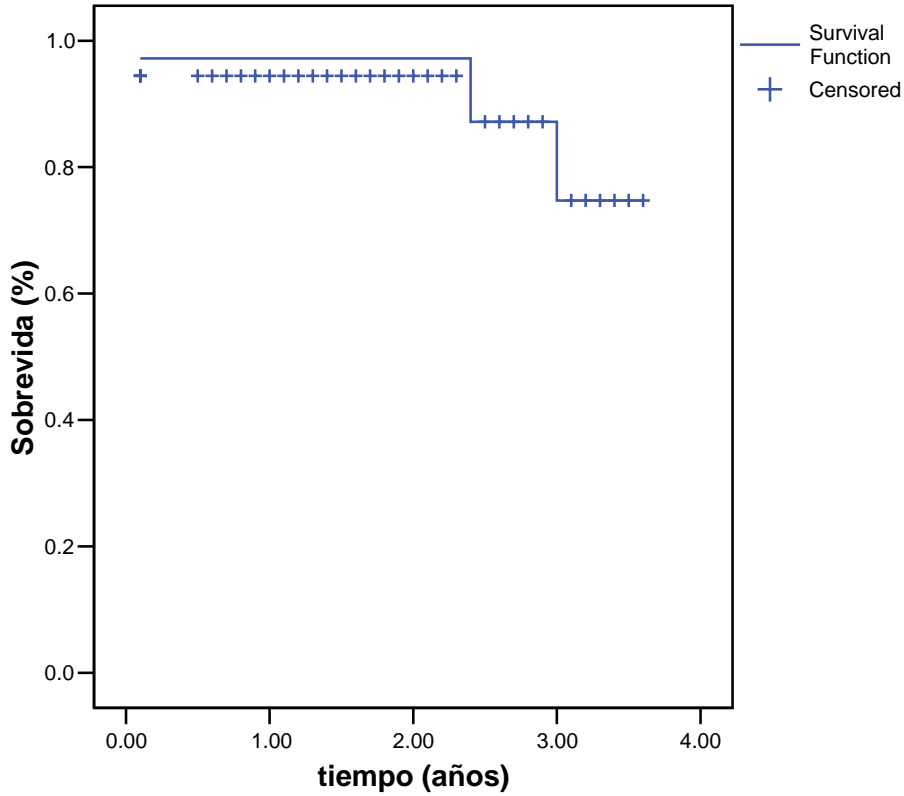


fig. 7

Dentro de los pacientes excluidos 2 pacientes fallecieron a su ingreso secundario a evento hemorrágico a nivel cerebral .

Es importante mencionar la presencia de mielodepresión como toxicidad presentada en la mayoría de los pacientes en la inducción de la remisión, muy probablemente asociada a la enfermedad de base y secundariamente a la quimioterapia.

En los ciclos subsecuentes de consolidación igualmente se presentó como efecto secundario la mielodepresión , siendo ésta de un 53.84%(14 pacientes) en el total de los ciclos, . la toxicidad observada vario presentándose grado I-II de la OMS.

En los ciclos de mantenimiento la toxicidad fue mínima encontrándose solamente toxicidad hepática en un 15.38%(4 pacientes), con una toxicidad grado I de la OMS en la mayoría de los casos, aunque en 1 paciente se encontró toxicidad hepática grado IV.

Es importante mencionar la presencia del síndrome de ATRA el cual se presentó en el 11.53%(3 pacientes), 1 de los cuales se encontraba en el 8vo día de tratamiento, manejándose con esteroides, falleciendo finalmente por sepsis.. el segundo paciente lo presentó al 14 día de tratamiento manejándose de igual forma con esteroides y diurético. El tercer paciente se encontraba en el 6to día de tratamiento, manejándose de igual forma. En 2 pacientes no se encontraron datos bioquímicos que pudieran

predisponer a presentar este síndrome, solamente 1 de los pacientes presento leucocitos mayores de 10,000 al diagnóstico y en ningun caso el síndrome de ATRA fue la causa.

Del total de los 26 pacientes estudiados, 4 fallecieron, 1 pasó a tratamiento paliativo y a otro paciente se le realizó trasplante de médula ósea. Por tal razón solo se pudieron analizar 20 pacientes en relación a la remisión molecular, encontrando un 85% de remisión molecular en este grupo evaluado, de los cuales 8 pacientes ya terminaron el tratamiento de mantenimiento con ultimo rearreglo negativo y por tal motivo ya se encuentran en vigilancia y 7 se encuentran aún en tratamiento de mantenimiento. Dos pacientes presentaron recaída molecular al termino del tratamiento de mantenimiento, 1 de los cuales se aceptó para trasplante alogénico de médula ósea, el otro se encuentra en protocolo de estudio para TMO.

De los 20 pacientes a los que se les realizó seguimiento molecular 15% (3 pacientes), no lograron remisión al momento del corte, sin embargo aun se encuentran en terapia de mantenimiento por lo cual es probable que logren la remisión molecular.(fig. 8).

En relación a los 26 pacientes de nuestro grupo inicial de estudio encontramos recaída en el 15.38% (4 pacientes), dos pacientes con recaída hematológica y dos pacientes que no lograron la remisión molecular, los cuales ya fueron previamente comentados. De los pacientes con recaída hematológica: 1 paciente presentó recaída a los 18 meses de tratamiento, falleciendo en actividad leucémica; la segunda paciente recayó a los 38 meses de tratamiento, actualmente logró una segunda remisión hematológica pero con t(15;17) positiva, no aceptando el TMO.

La media de seguimiento en los pacientes incluidos en el protocolo fue de 27 meses.

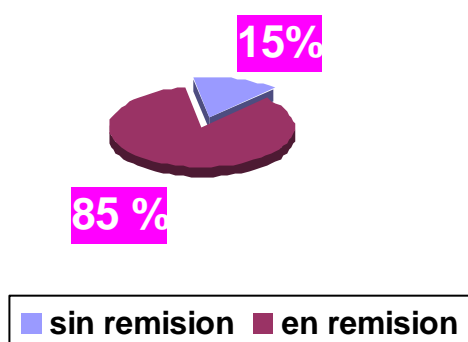


Fig 8 . PORCENTAJE DE REMISIONES POSQUIMIOTERAPIA

Conclusiones:

La edad media de presentación fue de 36 años, en correlación con lo reportado por la literatura, sin embargo a diferencia de lo reportado en la literatura encontramos un franco predominio del sexo femenino en el grupo estudiado.

Se obtuvo un predominio de pacientes en el grupo de riesgo intermedio con un porcentaje de 60.66%, siendo menor el porcentaje de pacientes en el grupo de riesgo alto 4.04%, por lo cual las posibilidades de recaída en el grupo estudiado son bajas de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Se presentaron manifestaciones hemorrágicas en el 100% de los casos asociadas a CID, FAP y trombocitopenia, con resolución de las mismas a las 48hrs de iniciado el tratamiento, siendo incluso menor el tiempo de resolución en relación a lo reportado en la literatura, no reportando muertes asociadas a sangrado en los pacientes que recibieron ATRA.

Sin embargo es importante referir que la mortalidad asociada a sangrado continua siendo alta en esta entidad hasta de 7.69% a nivel de SNC en pacientes en los que no fue posible iniciar tratamiento con ATRA, probablemente en relación al diagnóstico tardío de esta entidad.

Aunque no fue posible realizar en todos los casos la t(15;17), así como el rearrreglo molecular pml-rar alfa, observamos que la t(15;17) fue positiva en el 46.17% y el pml-rar alfa en el 100% de los pacientes a los cuales se les realizó.

En cuanto a la toxicidad observada se encontró una clara diferencia dependiendo de la fase de tratamiento, siendo la mielosupresión la predominante en la inducción a la remisión presente en el 90% de los pacientes y solo un caso falleció por sépsis; así mismo se observó un 11.5% de casos con síndrome de ATRA en inducción de remisión, sin ser causa de mortalidad en ningún caso. Por otro lado durante la fase de mantenimiento se encontró un claro predominio de toxicidad hepática, siendo causa de muerte en un caso, acorde con lo reportado en la literatura.

Encontramos una remisión molecular de 85%, sin embargo es posible que ésta sea mayor ya que 3 (15%) pacientes que no lograron remisión molecular al corte, se encontraban aún en tratamiento de mantenimiento (primeros ciclos) lo que concuerda con cifras similares a la literatura.

Dos pacientes (10%), presentan rearrreglo molecular positivo al concluir el tratamiento de mantenimiento, se consideraron en recaída molecular, dado que previamente contaban con el rearrreglo negativo. Actualmente se encuentran en remisión hematológica y en programa de TMO.

Encontramos 15.38% (3), de recaídas en el grupo total de estudio (26 pacientes), dos de las cuales fueron moleculares con remisión hematológica y dos recaídas hematológicas.

La sobrevida encontrada en nuestro estudio es del 75% a 4 años, . cifra ligeramente menor de lo reportado en la literatura.

La realización del rearreglo molecular durante y después del tratamiento es importante ya que es un método efectivo para la detección de enfermedad mínima residual en pacientes con aparente remisión hematológica, aunque un rearreglo negativo no garantiza la ausencia de recaída

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HEMATOLOGIA

LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA
PROTOCOLO DE AIDA

DIAGNOSTICO DE LMA M3



A INDUCCION A LA REMISION(ATRA+ IDARRUBICINA)

- ATRA: 45 mg/m²sc. Iniciar al dia 1 hasta obtener remision completa maximo 22 dias.
 - IDARRUBICINA: 12 mg /m²sc los dias 2, 4, 6, 8)

B-CONSOLIDACION(TRES CICLO

Previo a cada ciclo realizar AMO .

- IDARRUBICINA :7mg/m²sc por 4 dias en cada ciclo.

B- MANTENIMIENTO(2 AÑOS.)

(Iniciar tres meses después de la ultima consolidación)

Realizar AMO y cariotipo cada tres meses

- ATRA 45 mg/m²sc por 15 dias cada tres meses
- Metotrexate:15 mg/m²sc semanal por via oral (suspender durante los 15 dias de ATRA
 - Mwrcaptopurina: 50 mg/m²sc dia (suspender los 15 dias de ATRA.

ANEXO 1.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 -Castoldi GL, Liso V, Specchia G . Acute Promyelocytic leukemia Morphological aspects . Vol 8 .september 1994 pp:1441-1446
- 2- Menell JS, Casermann GM, Jacobina AT, Mclaughlin MA, Lev EA, Haijar KA. Anxin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 1999, 340: 994-104
- 3- Degos L. Acute Promyelocytic Leukemia. A first model for Multiples Proces. Seminars in Hematology . 1201: 38: (1-3).
- 4- Giuseppe V, Gugliotta L, Tosi P. All trans retinoic acid significantly reduces the incidence of early hemorrhagic death during induction therapy of acute promyelocytic leukemia. European journal of hematology. Vol 64. march 2000 139-144
- 5- Avissati G, Lo Coco F, Mandelli F. Acute Promyelocytic clinical and morphologic features and diagnostic factors. Seminars in hematology.(2001) 38: 4-10
- 6- Mistry A, Pedersen EW, Salomon E. The Molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease. Blood Reviews . 2003: 17; 71-97
- 7- Mandelli F, Avissati G, Lo Coco F, Advances in the understanding and .management of acute Promyelocytic Leukemia. Rev Clin Exp Hematology, (2002) 6: 60-71.
- 8- Ruiz Arguelles et al, High frequency of Acute Promyelocytic Leukemia in Mexican Mestizos. A multicenter study . Br J Haematology 1998, 102(supp 1) :37.
- 9- Arana Trejo RM, Gomez Morales Et al,. Cytogenetic Findings in 303 mexican Patients with novo Acute Promyelocytic Leukemia. Arch of Med Research. 1997, 28:209-214.
- 10- Appelbaum F. Molecular diagnosis and clinical decisions in Adults Acute Leukemia. Seminars in hematology . 36. no. 48 (october) , 1999, pp: 401-410.
- 11- Miller WH, Kakizuka A, Frankel SR, Warrell RP, et al. Reverse transcription polymerase chain reaction for the rearranged retinoic acid receptor α clarifies diagnosis and detects minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 89: 2684-1992.
- 12- Jansen JH, Lüwenberg B. Acute Promyelocytic Leukemia with a PLZF-RAR α fusion proteins. Seminars in Hematology, Vol 38, No 1(January); 2001: pp 37-41.
- 13- Avvisati G, Petti, MC, Lo Coco, ML. Et al.. Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia, final results of the GIMEMA randomised study LAP 0389 with 7 years of minimal follow –up. Blood. 2002; 100: 3141-3146.
- 14- Warrel R, Hugues , W, Zhen Yi. Medical Progress : Acute Promyelocytic Leukemia. 329. 1993. 177-189.
- 15- Fenaux P, Chomienne C, Deogo L. All- trans Retinoid Acid and Chemotherapy in the treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. Seminars in Hematology 299: 38: 13-25.

- 16- Tallman M, Curative Strategy in Acute Promyelocytic Leukemia . American Society of Hematology ,. 2003: 90-100
- 17- Willman CH. Molecular evaluation of acute myeloid Leukemias. Seminars in Hematology. 1999 36: 390 –400.
- 18- Tallman, M. Andersen, J. Schiffer, Ch. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia; long term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. Blood, 2002; 100: 4298- 4302.
- 19- Sanz M. Lo Coco F. Standard Practice and controversial issues in front –line therapy of acute promyelocytic leukemia. Haematologica/ The Haematologica journal. 2005: 90 (6) .pp: 840-845.
- 20- Sanz M. Martin G. Gonzalez M. et al. Risk adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy ; a multicenter study by the PETHEMA group. Blood. 2004; 103: 1237-1243
- 21- Chen Z, Chen GQ, Shen ZX, Chen SJ, Wang ZY. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia With Arsenic Compounds ; In vitro and In vivo Studies. Seminars in Hematology , Vol 38, No 1. (January), 2001: pp 26-36.
- 22- Tallman MS, Chadi Nabhan, James H. Acute Promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. Blood, 1 . February 2002. 99. no 3. pp 759-767