



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA "México"**

**PREVALENCIA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA, EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA "México"  
CASUISTICA 2004-2010.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:  
HEMATOLOGIA**

**PRESENTA  
DR. OSCAR ESCOBAR TORRES**

**DR. JUAN RAFAEL LABARDINI MENDEZ  
TITULAR DE LA ESPECIALIDAD**

**ASESOR DE TESIS  
DR. RAMIRO ESPINOZA ZAMORA**



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.

## **Agradecimientos.**

Porque en los peores momentos de mi vida profesional y personal, me han ofrecido su confianza y apoyo incondicional, debido a su gran dedicación y vocación de enseñanza.

No tengo forma de pagar todo lo que han hecho por un servidor, la lección humana que he recibido, ha marcado mi vida, por tanto mi lealtad, confianza y admiración son para ustedes en todo momento.

Gracias.....

*Maestro: Juan Labardini Medez.*

*Maestro: Eduardo Emir Cervera Ceballos.*

*Dr. Ernesto Calderón Flores*

*Dr. Ramiro Espinoza Zamora*

## **Dedicatorias.**

A mi madre; En donde quiera que te encuentres, después de una vida de lucha y limitaciones, no pudiste ver a tu única esperanza de progreso y orgullo, pero sé que en donde estas, sentirás alegría.

A mi padre: Aunque ya no estas a mi lado, tus enseñanzas, valentía, entereza y deseos de sobresalir, ahora son parte de mí persona y son necesarios para poder seguir, gracias.

A mi Hermanito: Manuel; Cuando decidiste trabajar para que yo estudiara, prometí recompensarte, sin embargo te me adelantaste, solo me queda imaginar que existe algo más después de la muerte y que eso me dará consuelo para seguir esforzándome como querías, aunque ya nunca te veré.  
Dios te bendiga.



**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA “México”**

**TESIS DE POSGRADO.**

**PREVALENCIA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA, EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGIA “México” CASUISTICA 2004-2010.**

---

Dr. Oscar Escobar Torres.

**Alumno.**

---

Dr. Juan Rafael Labardini Méndez.  
**Profesor titular de la especialidad**

---

Dr. Ramiro Espinoza Zamora.  
**Asesor de tesis**

---

Dr. Eduardo Emir Cervera Ceballos.  
**Director de enseñanza e investigación**

---

Dra. Silvia Verónica Villavicencio Valencia  
**Subdirector de enseñanza e investigación**

---

Dr. Alejandro Mohar Betancourt  
**Director General del Instituto Nacional de Cancerología “México”**

## INDICE

CAPITULO I	
Datos generales.....	1
Titulo.....	1
CAPITULO II	
Planteamiento del problema.....	1
Marco teórico.....	2
Epidemiología.....	2
Biología de la LPA.....	3
Manifestaciones clínicas.....	6
Morfología.....	7
Genética.....	7
Inmunofenotipo.....	8
Factores pronósticos.....	9
Tratamiento de inducción para pacientes nuevos.....	9
Medidas de soporte durante la terapia de inducción.....	11
Tratamiento de la coagulopatía.....	11
Síndrome de diferenciación de la LPA.....	12
Evaluación de la respuesta después de la terapia de inducción.....	13
Terapia posremisión.....	14
Terapia de mantenimiento.....	15
LPA en ancianos.....	16
LPA en niños.....	18
LPA durante el embarazo.....	19
LPA relacionada a terapia.....	19
Profilaxis de recaída del SNC.....	19
Terapia de rescate para pacientes con recaída de LPA.....	20
Resultados de LPA en algunos países en desarrollo.....	22
Protocolo de tratamiento propuesto por el consorcio internacional en LPA (ASH 2006).....	24
Protocolos de tratamiento de LPA en el INCan.....	25
Planteamiento del problema.....	26
Hipótesis.....	26
Objetivos de la investigación.....	26
Justificación e Importancia del problema.....	27
CAPITULO III	
Metodología.....	28
Tipo de estudio.....	28
Diseño de la investigación.....	28
Población de estudio.....	28
Criterios de inclusión.....	28
Criterios de eliminación.....	28
Variables de estudio.....	28

Operacionalización de variables.....	29
Limitaciones del estudio.....	34
TITULO V	
Resultados.....	36
Número de pacientes.....	36
Características demográficas.....	36
Características clínicas.....	37
Tasa de remisión completa.....	39
Remisión citogenética al final de la consolidación.....	39
Tasa de recaída.....	39
Mortalidad temprana.....	39
Trasplante de médula ósea.....	40
Supervivencia global.....	40
Supervivencia libre de enfermedad.....	42
Grupos de riesgo.....	43
Sobrevida global según estratificación de riesgo.....	43
Sobrevida libre de enfermedad según grupos de riesgo.....	43
CAPITULO VI	
Análisis.....	45
CAPITULO VII	
Conclusiones.....	49
CAPITULO VIII	
Discusión.....	51
Sugerencias.....	51
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	52
ANEXOS	
Definición de términos.....	54

## CAPITULO I

Datos Generales.

**1.1 TITULO:** PREVALENCIA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA "México" CASUISTICA 2004-2010.

**1.2 Área de Investigación:** Clínica básica

**1.3 Autor:** Oscar Escobar Torres

**1.4 Asesor:** Dr. Ramiro Espinoza Zamora, médico adscrito al departamento de hematología del Instituto Nacional de Cancerología "México"

**1.5 Institución:** Instituto Nacional de Cancerología "México"

**1.6 Entidades o personas participantes en el proyecto:**

Laboratorio de citogenética, laboratorio de hematología, archivo del expediente clínico y electrónico.

## CAPITULO II.

### 2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### 2.1.1 Descripción del problema:

El Instituto Nacional de Cancerología "México" es una institución de atención médica de referencia en la ciudad de México y del interior de la república que atiende a población sin seguridad social y población del seguro popular que requiere atención de tercer nivel por padecimientos hematológicos, se comunican los resultados de la prevalencia institucional de la leucemia promielocítica aguda de novo en pacientes adultos en un lapso de tiempo.

La leucemia promielocítica aguda (LPA) comprende del 5%<sup>4</sup> al 22%<sup>5</sup> de las leucemias mieloides agudas, predomina en adultos y se caracteriza por 3 aspectos principales:

-Translocación balanceada específica entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17 que genera el transcrito de fusión PML-RAR $\alpha$ <sup>19, 20, 21</sup>

-Acumulación anormal de promielocitos que no se diferencian a granulocitos.

-Alteraciones en la coagulación con elevada incidencia de hemorragias.<sup>20, 21</sup>

La LPA es específicamente sensible al ácido transretinóico (ATRA), que actúa como fármaco diferenciador, la combinación de ATRA con quimioterapia (antracíclicos como idarrubicina, daunorrubicina) es la base del tratamiento inicial.<sup>22, 23</sup>

En general este tratamiento permite alcanzar altas tasas de remisiones completas hasta en un 70% y una elevada supervivencia global a largo plazo hasta de un 80% a 5 años.<sup>24, 25, 26</sup>



El inicio temprano y oportuno del ácido al-trans-retinóico para el tratamiento de inducción a la remisión, incluso ante la sospecha diagnóstica, ha disminuido significativamente la mortalidad.<sup>27, 28, 29</sup>

Son pocos los reportes sobre los resultados obtenidos de los protocolos de manejo en pacientes con LPA de países latinoamericanos.<sup>14</sup>

### **2.1.2 Antecedentes del problema**

Desde la primera descripción de Leucemia Promielocítica aguda en 1957 como la forma de Leucemia Aguda más maligna, La investigación y el desarrollo de estrategias de tratamiento, actualmente, han hecho de ésta, la forma de leucemia más curable en adultos y han cambiado el paradigma del tratamiento en cáncer. En 1973 Bernard et al, demostró una fuerte sensibilidad de LPA a Daunorrubicina.

Previo a la incorporación de Ácido transretinóico (ATRA), muchos reportes confirmaron que Daunorrubicina e Idarrubicina como agentes únicos inducían remisión completa en 55 a 88 % de los pacientes, estas tasas de remisión parecen ser comparables a aquellas reportadas con combinación de una de las antraciclinas con citarabina<sup>1</sup>, y el único estudio randomizado comparando ambos esquemas en la era pre – ATRA no encontró diferencias significativas<sup>2</sup>.

La incorporación del ATRA, después de la contribución revolucionaria del grupo de Shangai en 1988<sup>3</sup>, como un agente de diferenciación no citotóxico que es considerado como el primer paradigma de terapia molecular dirigida, ha cambiado dramáticamente el manejo, resultado y pronóstico de LPA, sobre todo cuando el ATRA es combinado con quimioterapia basada en antraciclinas, y la intensidad de tratamiento es dada de acuerdo al riesgo de recaída de los pacientes.

Más recientemente Trióxido de Arsénico ha sido incluido en el arsenal de drogas activas en LPA, siendo quizás el más activo agente único, Además, el anticuerpo monoclonal anti CD33 (**ozogamicin**) un agente relativamente nuevo en LPA, parece inducir un alto índice de respuesta, incluso como agente único, en la enfermedad avanzada.

### 2.1.3.1 Marco teórico

#### **Epidemiología**

Hasta hace poco tiempo, los registros no distinguieron la LPA de otros subtipos de AML, y la incidencia de LPA era estimada en base a su frecuencia relativa entre otros subtipos de AML en ensayos clínicos grandes. El programa de vigilancia del cáncer del condado de Los Ángeles ha informado que 107 (4.8%) de los 2222 casos de AML registrado entre el año 80 y 1995 eran APL. Esta incidencia es algo más baja que el 5% al 13% reportados en muchos grandes ensayos clínicos e instituciones particulares<sup>4</sup>.

Una característica epidemiológica de la LPA es su alta incidencia en ciertos grupos étnicos. Douer fue el primero que hizo notar la incidencia creciente del LPA entre pacientes de origen latinoamericano.

De igual manera Estey publicó 120 casos de APL (9.6%) entre 1245 pacientes con LMA nuevamente diagnosticada tratados en el centro del cáncer de MD Anderson (Houston, Texas); Los pacientes de origen latinoamericano tenían mayor probabilidad de tener LPA (18.2%; 95% CI, 15%-27.7%) que pacientes que no tenían origen latinoamericano, blancos (7.7%; 95% CI, 6.2%-9.5%) o negros (10.3%; 95% CI, 5.7%-18.7%).

Estudios recientes también han publicado una incidencia elevada de LPA en países latinoamericanos, en Costa Rica, se publicó que el 34% de 167 casos LMA fueron LPA<sup>4</sup>

Otero JC, Santillana S, Fereyros G. publicaron que de Enero de 1990 a Diciembre de 1995 atendieron 399 casos de LMA en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el Perú, de ellos 89 (22%) fueron LPA<sup>5</sup>. La falta de un adecuado registro en países en vías de desarrollo hace difícil determinar la real incidencia de LPA.

La incidencia de la LPA es muy baja en niños menores de 10 años de la edad, aumenta constantemente durante la adolescencia, alcanza una meseta durante edad adulta temprana, después sigue siendo constante hasta que disminuye después de los 60 años. Se diagnostican a la gran mayoría de casos de LPA entre las edades de 20 y 50 años.

Estey et al observaron que los individuos con LPA tenían un índice significativamente mayor de masa corporal que pacientes con LMA no promielocítica. Debido a que el gen RAR está implicado en la regulación de la hematopoyesis y adipogénesis, los factores constitucionales o

ambientales que conducen a desregulación de RAR pueden aumentar la adipogénesis y predisponer a su recombinación ilegítima durante la hematopoyesis. Su incidencia en Latinoamérica es mayor con respecto a otras regiones del mundo.<sup>30,31</sup>

## **Biología de la LPA**

El evento molecular que desencadena la LAP es la fusión del gen del receptor del ácido retinóico (RAR $\alpha$ ) que se encuentra en el cromosoma 17q21, a uno de los cuatro genes del cromosoma de la leucemia promielocítica (PML) que son: 1) PML-15q22 que es la fusión más frecuente y que corresponde al 99% de los casos de LAP, es la traslocación recíproca t(15;17)(q22;q11-12) dando lugar al gen de fusión PML-RAR $\alpha$ .

El gen PML- RAR $\alpha$  puede ser de los siguientes tres subtipos, de acuerdo al punto en que se rompió el gen PML para dar lugar a la traslocación (figura 2.1).

- Bcr1
- Bcr2; Bcr 1 y Bcr 2 tienen semejante longitud y son conocidos como la isoforma larga (L).
- Bcr 3, isoforma corta (S)

Varios estudios encuentran asociación de la isoforma S con hiperleucocitosis, expresión de CD34, expresión de CD2 y morfología microgranular. Estudios en los que ATRA fue usado como monoterapia reportan un resultado menos favorable para pacientes con isoforma S, comparados con los pacientes que presentaban isoforma L.

Un estudio posterior de una gran cohorte de pacientes tratados en USA, Europa y Japón con un régimen moderno de ATRA más quimioterapia no encontraron diferencias significativas en la respuesta a la terapia según las diferentes isoformas del gen PML- RAR $\alpha$ <sup>1</sup>.

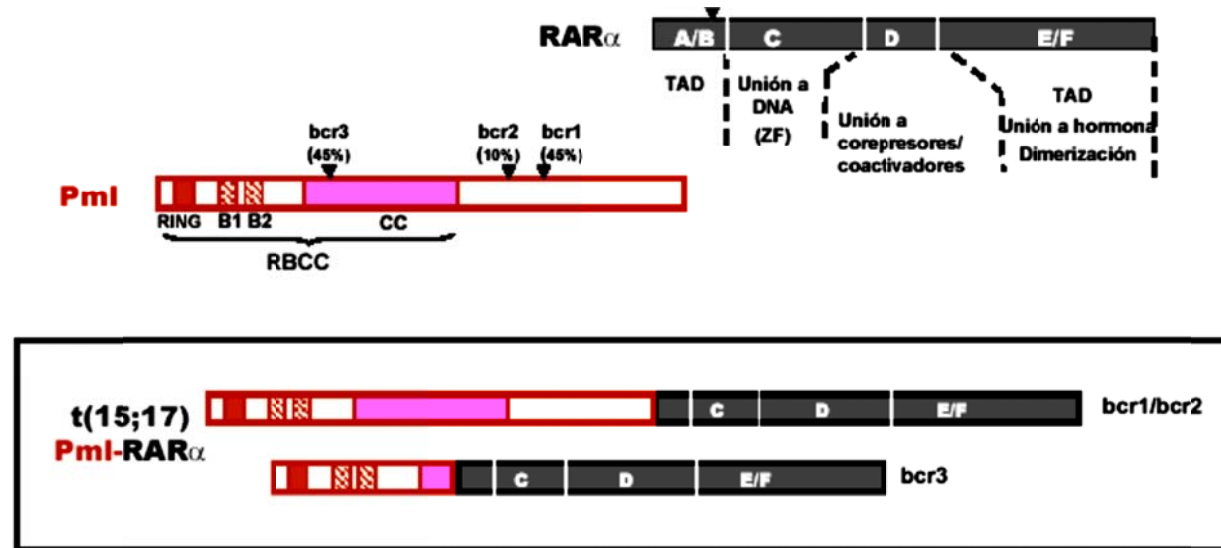
1) PML- 15q22 t (15; 17)

2) PLZF-11q23; t (11;17) La LPA que involucra a este gen es resistente al Acido trans retinóico.

3) NPM- 5q35 t (5 ;17)

4) NuMA-11q13 t (11;17)

Figura 2.1.- De acuerdo al punto de ruptura del gen PML, las isoformas del gen PML –RAR pueden ser: bcr 1, bcr 2, ambos tienen semejante longitud y son conocidos como la isoforma larga (L) y bcr 3, conocido como isoforma corta



RAR $\alpha$  es un miembro de la familia del receptor nuclear del Ácido retinóico (AR) que al ser inducido por un ligando (AR), actúa como un factor de transcripción y permite la diferenciación celular. Cuando el AR se une al RAR $\alpha$ , este se une a elementos de respuesta específica (RARE) en la región promotora de genes blanco involucrados en la diferenciación celular.

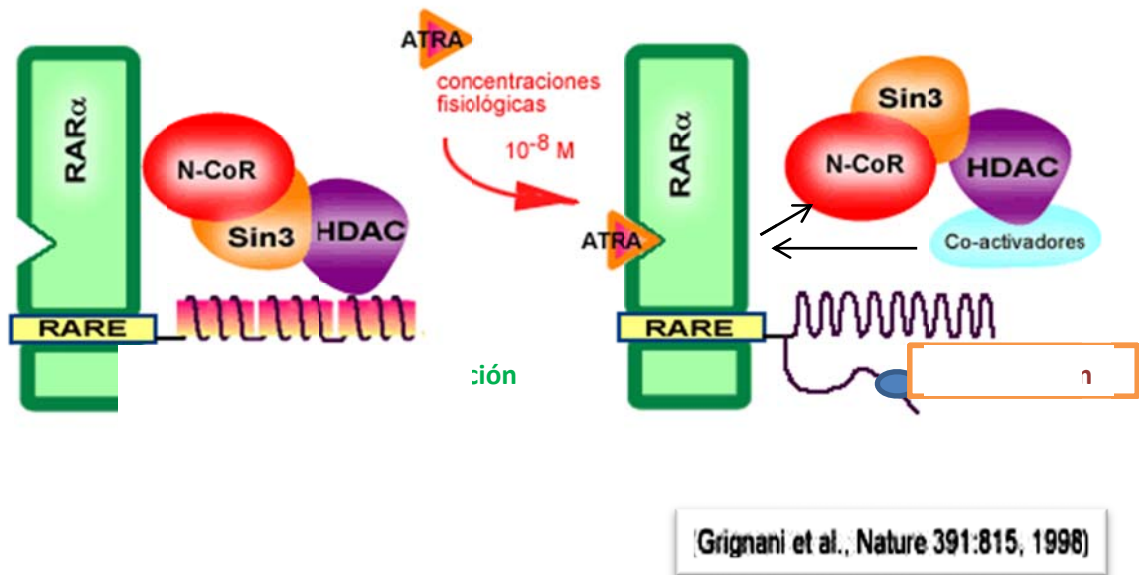
En la ausencia del ligando RAR $\alpha$  forma heterodímeros con el receptor de retinoides (RXR) y recluta un complejo co-represor que contiene histona desacetilasa (HDAC) que induce la condensación de la cromatina y la represión transcripcional.

Las concentraciones fisiológicas del AR ( $1 \times 10^{-9}$  M) hacen que se liberen los complejos correpresores nucleares del RAR-RXR y se recluten co-activadores con actividad de histona acetiltransferasa (HAT). Esto da lugar a hiperacetilación de histonas en los sitios de RARE, que conduce a remodelación de la cromatina y la activación transcripcional de genes blanco del RAR $\alpha$  involucrados en la diferenciación celular (figura 2.2).

Figura 2.2.- RAR $\alpha$  forma heterodímeros con el receptor de retinoides (RXR) y recluta un complejo co-represor (N-cor) que contiene histona desacetilasa (HDAC) que induce la condensación de la cromatina y la represión transcripcional.

Las concentraciones fisiológicas del AR ( $1 \times 10^{-9}$  M) hacen que se liberen los complejos represores nucleares del RAR-RXR y se recluten co-activadores con actividad de histona acetiltransferasa (HAT). Esto da lugar a hiperacetilación de histonas en los sitios de RARE, que conduce a remodelación de la cromatina y la activación transcripcional de genes blanco del RAR $\alpha$  involucrados en la diferenciación celular

Figura 2.2



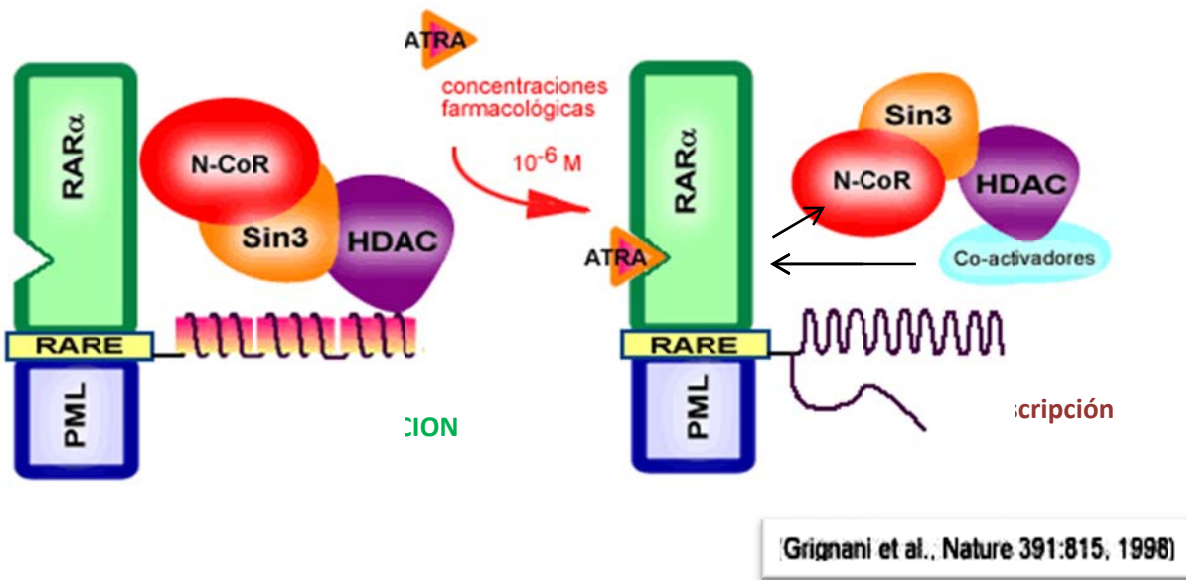
PML ha sido implicado en supresión tumoral y control de la estabilidad genómica, PML es un factor proapoptótico, controla el crecimiento tumoral y senescencia en respuesta a radiación ionizante y transformación oncogénica <sup>1</sup>.

La proteína PML-RAR $\alpha$  funciona como un receptor de retinoides aberrante con propiedades de unión al DNA alteradas. PML-RAR $\alpha$  puede heterodimerizarse con el RXR, con un complejo co-represor que contiene histona desacetilasa (HDAC), con PML y con otra proteína quimérica PML-RAR $\alpha$  que bloquea la diferenciación del promielocito.

A diferencia de la represión transcripcional inducida por la proteína RAR $\alpha$  normal que es contrarrestada con dosis fisiológicas de AR, la represión de transcripción inducida por PML-RAR $\alpha$  es liberada solamente con dosis farmacológicas de ATRA ( $10^{-6}$  M)<sup>1</sup> (figura 2.3)

Figura 2.3. La represión de la maduración mieloide inducida por PML-RAR $\alpha$  es liberada solamente con dosis farmacológicas de ATRA ( $10^{-6}$  M).

Figura 2.3



## Diagnóstico

### Manifestaciones clínicas

Una de las principales características clínicas en el 80% de los pacientes es la presencia de un síndrome hemorrágico grave. A pesar de los avances, el tratamiento de los desórdenes de la coagulación, las hemorragias letales siguen siendo la causa de la mayor mortalidad durante la fase de inducción.

En la LPA la causa de la coagulopatía es compleja debido a la combinación del efecto de las citoquinas liberadas por los blastos, una hiperfibrinólisis y una CID, la hiperfibrinólisis se explicaría fundamentalmente por una sobreexpresión de anexina II en la superficie de los promielocitos leucémicos, lo que daría lugar a un exceso en la formación de plasmita y un consiguiente aumento de la fibrinólisis.

El tratamiento con ATRA y también con trióxido de Arsénico disminuye la producción de anexina II lo que explicaría la rápida resolución de la coagulopatía en los pacientes que reciben estos fármacos.

Otras características clínicas son la fiebre (15-30% de los casos) y con menor frecuencia, leucocitosis. También son frecuentes los síntomas asociados a anemia y trombocitopenia.

LPA es una emergencia médica, frecuentemente se presenta de forma aguda, el alto riesgo de mortalidad temprana (10 – 20%) y el alto potencial de curación (> 80%), muestran la necesidad de su reconocimiento inmediato y la pronta iniciación de tratamiento.

## **Morfología<sup>6</sup>**

Se conocen dos variantes morfológicas de la leucemia promielocítica aguda, la APL hipergranular que representa la mayor parte de los casos y la variante microgranular denominada M3v que supone el 15-20% de los casos.

La forma clásica hipergranular se caracteriza por la presencia de promielocitos patológicos con abundante coloración azurófila, los núcleos tienen una forma irregular, presentando escotaduras o lobulaciones, es característica la presencia de abundantes cuerpos de Auer formando astillas apiladas, en muchas ocasiones, la simple observación de los mismos con el microscopio óptico es suficiente para el diagnóstico.

La variante microgranular presenta las mismas características de la forma de los núcleos pero los gránulos son muy pequeños y no se pueden siempre ver con el microscopio óptico, esta variante suele presentarse acompañada de hiperleucocitosis.

Ambos tipos de APL son fuertemente positivas a las tinciones con mieloperoxidasa, negro de Sudán y cloroacetato-esterasa.

## **Genética**

La morfología de promielocitos hipergranulares, displásicos permite identificar los casos típicos y se justifica el inicio inmediato de tratamiento con ATRA sin tener que esperar la confirmación genética. La posterior confirmación genética de LPA es esencial por las siguientes razones:

- Permite esclarecer casos con morfología inusual, como la variante microgranular M3V que tiene similar respuesta a ATRA y Trióxido de Arsénico.
- Permite la exclusión de raras variantes de translocación que no envuelven al PML y que son resistentes al ATRA.
- Permite la identificación del blanco que servirá para monitorizar la enfermedad.

La identificación de la lesión genética específica de las células leucémicas es posible a nivel cromosómico, de DNA, de RNA y proteico con el uso del cariotipo convencional, FISH (Hibridación fluorescente in situ), RT-PCR (Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real) y anticuerpos monoclonales anti-PML, respectivamente.

RT-PCR y FISH tienen la ventaja adicional que no se requieren células en división para el análisis, y permiten que los resultados sean obtenidos en casos con pocas o metafases de

mala calidad, o donde el gen de fusión PML-RAR se forma como resultado de cambios complejos en ausencia de la clásica t (15; 17).

Debido a que RT-PCR es notoriamente propensa a contaminación y artefacto, el análisis se debe realizar en laboratorios experimentados. Por lo tanto, es recomendable que el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad sea realizado en laboratorios de referencia donde el personal es experimentado en RT-PCR de PML/RAR<sup>1</sup>.

En cuanto al inmunoensayo anti-PML, es una técnica más recientemente introducida, su fundamento es que en el núcleo, PML se detecta en los complejos multiprotéicos llamados cuerpos nucleares de PML, donde se localiza con otras proteínas tales como p53, pRb, Daxx, y CBP; Como consecuencia de la fusión de PML/RAR, en células de LPA, PML es disrupto y la proteína se localiza en micropartículas nucleares.

Usando el anticuerpo anti-PML en inmunofluorescencia indirecta o análisis inmunocitoquímico, Se puede hacer la diferenciación de la distribución nuclear microgranular de PML asociado a PML/RAR del patrón característico de los “cuerpos nucleares” de otras leucemias y de células hematopoyéticas normales.

Los resultados del análisis de inmunofluorescencia se pueden alcanzar rápidamente, hasta en 2 horas<sup>1</sup>. A la luz de su razón costo beneficio muy conveniente, este análisis es muy recomendable para confirmar rápidamente el diagnóstico de APL en el nivel proteico, también en las instituciones pequeñas no equipadas y no experimentadas para los análisis genéticos<sup>1</sup>.

### **Inmunofenotipo**

La LPA tiene un inmunofenotipo característico pero no diagnóstico, es de fenotipo mielóide, con positividad de CD33 usualmente homogéneo y brillante, CD13 y 117<sup>6</sup>.

HLA-DR y CD34 generalmente están ausentes, CD 15 es negativo o sólo parcialmente expresado, Hay falta de expresión de CD7, CD11a, CD11b, CD14 y CD18<sup>6</sup>. Con poca frecuencia se expresa CD56 y CD65.

La expresión de CD2 ha sido reportada en una proporción de casos y asociado a la variante microgranular y elevada cuenta leucocitaria en la presentación. A pesar de que CD34 es negativa en la mayoría de casos, la expresión de CD34 se ha reportado que se asocia con hiperleucocitosis, morfología microgranular y/o el tipo S de PML/RAR $\alpha$ .

Un impacto negativo en el pronóstico se ha presumido para algunos antígenos (particularmente CD34, CD2, CD56); sin embargo, los estudios en grandes series de pacientes que recibieron terapia homogénea y avanzada no han confirmado estas asociaciones<sup>1</sup>.



De los antígenos antedichos, CD33 es positivo en virtualmente el 100% de casos.

Esto puede explicar, por lo menos en la parte, la buena respuesta terapéutica observada con los anticuerpos anti-CD33 que se han utilizado en la clínica, es decir, ozogamicin gemtuzumab (IR) y HuM195. Con ambos se consiguieron remisiones moleculares con alta eficacia incluso utilizada como agentes únicos y/o en enfermedad avanzada.

### Factores pronósticos

Un estudio analizó los resultados actualizados de 217 pacientes con PML/RAR positivo, de GIMEMA (n = 108) y de PETHEMA (n = 109), el análisis de regresión Multivariado de factores como edad, sexo, tipo morfológico, isoforma de PML/RAR, leucocitos, cuenta leucocitaria y plaquetas, demostró que el recuento leucocitario inicial (WBC) y la cuenta plaquetaria al diagnóstico, eran las únicas variables con valor pronóstico independiente.

Se pudo clasificar a los pacientes por grupos de riesgo (tabla 2.1), con supervivencia libre de enfermedad significativamente diferente ( $P < .0001$ )<sup>7</sup>.

Tabla 2.1.- El riesgo de recaída y mortalidad es establecido según las cuentas de leucocitos y de plaquetas al diagnóstico.

Riesgo	leucocitos	plaquetas	SLE (4 años)
Bajo	$<10 \times 10^9/L$	$>40 \times 10^9/L$	90-100%
Intermedio	$<10 \times 10^9/L$	$<40 \times 10^9/L$	80-90%
Alto	$>10 \times 10^9/L$	$<10 \times 10^9/L$	60-70%

Otros factores de riesgo que influyen sobre la mortalidad son<sup>8</sup>:

- Edad avanzada
- Diátesis hemorrágica
- Presencia del gen PML/RAR $\alpha$  tras la consolidación.

### Tratamiento de inducción para pacientes nuevos

#### *ATRA más quimioterapia en base a antraciclina*

Es sabido que la tasa de recaídas es significativamente mayor en los pacientes tratados con quimioterapia sola que los pacientes tratados con ATRA más quimioterapia.

Los resultados de los estudios muestran que cuando ATRA y quimioterapia son administradas simultáneamente son mejores que con la administración secuencial de ATRA seguida de quimioterapia<sup>9,10</sup>, esta observación ha sido confirmada en otros grandes estudios multicéntricos (Tabla 2.2)<sup>9</sup>.

Tabla 2.2.- Resultados del tratamiento de inducción con administración simultánea de ATRA con quimioterapia en pacientes con diagnóstico nuevo de Leucemia promielocítica aguda.

Grupo cooperativo	Régimen de inducción	n	No. elegibles n (%)	Edad media (rango)	RC n (%)	IAR (%)	SG (%)
GIMEMA Mandelli et al. (1997)	ATRA + Idarrubicin	253	21(8)	32 (2-74)	229 (95)	NA	87(2y)
Europea APL Fewnaux et al. (1999)	ATRA + Daunorrubicin + Cytarabine	99*	NA	43 (7-63)	NA(94)	11(2y)	84(2y)
		163**	NA	42 (1-73)	NA (90)	29(2y)	77(2y)
		42	NA	69 (65-77)	NA (90)	7(2y)	69(2y)
MRC Burnett et al (2000)	ATRA + Anthracycline + Cytarabine +- Etoposide	120+	NA	NA	NA (87)	20(4y)	71(4y)
GAMLCG Lengfelder et al. (2000)	ATRA + Daunorrubicin + Cytarabine +Thioguanine	51	11(18)	43 (16-60)	47 (92)	NA	88 (2y)
PETHEMA Sanz et al. (1999)	ATRA + Idarrubicin	123	13(10)	42 (1-74)	109 (89)	NA	82 (2y)
PETHEMA Sanz et al. (2004)	ATRA + Idarrubicin\$	251	28(10)	39 (2-81)	227 (90)	7.5(3y)	85 (3y)

\*Pacientes < de 65 años con leucocitos < 5 x10<sup>9</sup>/L

\*\* Pacientes con WBC > 5 x10<sup>9</sup>/L

Pacientes > de 65 años con leucocitos < 5 x10<sup>9</sup>/L

Brazo extendido de ATRA

Consolidación con ATRA adaptado al riesgo para pacientes de intermedio y alto riesgo.

Abreviaciones: RC, remisión completa; IAR, incidencia acumulada de recaída; SG, supervivencia global, PETHEMA (Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas).

Con base en estos resultados el consenso al que se ha llegado actualmente es la administración simultánea de ATRA más quimioterapia.

El tipo de antraciclina y si debe ser combinada con otros agentes aún permanece en controversia, por lo menos en lo que a terapia de inducción concierne. Un reciente estudio randomizado del grupo europeo de LPA, demostró un mayor riesgo de recaída cuando la citarabina fue omitida de un esquema con base en Daunorrubicina.

Sin embargo, este estudio no pudo demostrar las diferencias en cuanto a CR o proporciones de fracaso a la inducción<sup>9</sup>. Con respecto al tipo de antraciclina, Idarrubicina ha mostrado una ventaja de supervivencia ligera cuando se comparó con daunorrubicina en combinación con el citarabina solamente en pacientes jóvenes con LMA<sup>9</sup>, ningún estudio prospectivo se ha desarrollado para evaluar comparativamente ambas antraciclinas en LPA.

### Rol del trióxido de arsénico en terapia de primera línea

Como consecuencia de los resultados satisfactorios con trióxido de arsénico en el tratamiento de los pacientes con recaída de LPM, primero reportado en China y posteriormente en países occidentales. Se observó índices de remisión de más del 80% y altos índices de remisión

molecular, varios estudios se han diseñado para investigar el papel de ATO en la terapia de primera línea. Usando ATO en inducción en pacientes diagnosticados con LPA por primera vez, Shen et al<sup>11</sup> reportaron los resultados de 61 pacientes que fueron seleccionados al azar en tres grupos del tratamiento: ATRA, ATO, y la combinación de las dos drogas en los tres brazos se administró quimioterapia simultáneamente.

Las tasas de RC eran altas en los tres brazos (del 90%), pero con el tratamiento de combinación de ambas drogas, el tiempo en alcanzar RC era significativamente más corto y la reducción de la carga de enfermedad determinado con métodos moleculares era mayor.

Más recientemente, en una serie de 44 pacientes, incluyendo ATRA más ATO, con la adición del ozogamicin gemtuzumab para los pacientes de riesgo elevado, dieron lugar a tasas de CR del 89% (el 96% y el 79% para los pacientes estándares y de riesgo elevado, respectivamente)<sup>9</sup>. Dos estudios adicionales de India e Irán, con ATO como único agente en pacientes recientemente diagnosticados, reportó tasas de RC del 86% en 72 y 94 pacientes, respectivamente<sup>9</sup>.

A pesar de estos resultados prometedores, la recomendación actual para la terapia de inducción en LPA diagnosticado por primera vez es el tratamiento estándar con ATRA más quimioterapia. Careciendo de una comparación apropiada entre la terapia estándar de inducción y los regímenes basados en ATO, este último se debe recomendar solamente para los pacientes para quienes la quimioterapia está contraindicada.

### **Medidas de soporte durante la terapia de inducción**

El tratamiento de soporte es crítico para el éxito de la terapia, Una vez que se establece la sospecha de LPA en base a criterios morfológicos, la enfermedad se debe manejar como una emergencia e iniciar manejo de soporte y ATRA, incluso antes de que se acceda al diagnóstico genético.

La importancia de brindar una adecuada terapia de soporte se basa en el hecho de que una considerable proporción de pacientes desarrollan hemorragias fatales durante la evaluación diagnóstica antes de iniciar la terapia antileucémica o durante los primeros días de inducción. La rápida iniciación de ATRA y terapia de soporte revierten el desarrollo de coagulopatía y puede disminuir el riesgo de hemorragias severas que amenacen la vida de los pacientes.

### **Tratamiento de la coagulopatía**

El tratamiento de la coagulopatía debe basarse en transfusión liberal de plasma fresco congelado, fibrinógeno o ambos así como un agresivo soporte con plaquetas, para mantener el

nivel de fibrinógeno encima de 1.5 g/dl (150mg/dL), el recuento de plaquetas encima de 30 a  $50 \times 10^9/L$ , hasta la desaparición de todos los signos clínicos y laboratorios de coagulopatía. Dado el elevado riesgo de desarrollar hemorragias fatales, estas medidas de soporte deben ser incluso más agresivas en pacientes mayores, pacientes con hiperleucocitosis o signos clínicos y laboratorios de coagulopatía, y pacientes con un elevado nivel de creatinina sérica<sup>9</sup>. El beneficio de heparina, ácido tranexámico u otra terapia anticoagulante o antifibrinolítica que atenué el riesgo de hemorragia, permanece cuestionable.

### **Síndrome de diferenciación de la LPA**

El Síndrome de diferenciación de la LPA es una complicación grave y potencialmente fatal del uso del ATRA y puede darse también con el uso de ATO<sup>9</sup>, la incidencia de Síndrome de ácido retinóico (SAR) es de 5% a 27%, con mortalidad de 5% a 29%. Las manifestaciones de este síndrome son secundarias a tres mecanismos fisiopatogénicos básicos:

- 1) Respuesta inflamatoria sistémica
- 2) Daño endotelial con síndrome de fuga capilar y obstrucción de la microcirculación
- 3) Infiltración tisular.

Estos son desencadenados por el efecto del ATRA sobre la diferenciación de promielocitos durante la cual hay síntesis y liberación de interleucinas (IL), proteasas de serina y expresión de moléculas de adhesión endotelial. Las IL 1, 6, 8 y el factor de necrosis tumoral (FNT) inducen respuesta inflamatoria sistémica intensa, hematopoyesis y activación leucocitaria.

La IL 1 y la catepsina G, que es una proteasa de serina, dañan al endotelio, incrementan la permeabilidad capilar e inducen la síntesis de moléculas de adhesión como son integrinas CD11a y CD11b, que interactúan con moléculas de adhesión intercelular y moléculas de adhesión celular vascular lo que favorece que promielocitos en diferenciación se adhieran al endotelio y migren al intersticio tisular. Los promielocitos expuestos al ATRA forman agregados en la microcirculación con obstrucción de ésta por su interacción con las moléculas de adhesión LFA1-ICAM2<sup>12</sup>.

El SAR se presenta de 2 a 47 días después de iniciado el tratamiento con ATRA (media de 11 días) y habitualmente se presenta en la fase de diferenciación e incremento de leucocitos y no necesariamente está relacionado a leucocitosis.

El Síndrome de diferenciación se manifiesta clínicamente con: fiebre, fuga capilar con edema generalizado, insuficiencia respiratoria, infiltrados pulmonares, derrame pleural y pericárdico, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia renal aguda e insuficiencia hepática.

Histopatológicamente se caracteriza por la infiltración de promielocitos en diversos órganos como hígado, pulmón, riñón, etc., la cual puede llegar a ser masiva y a nivel pulmonar con edema, hemorragia y exudados fibrinosos intraalveolares que son característicos del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).

El diagnóstico diferencial deberá ser con sepsis debido a que la mayoría de éstos pacientes se encuentran inmunodeprimidos por el efecto de la enfermedad y la quimioterapia. Se debe estar alertas a síntomas tempranos de este síndrome.

Dado que cuando ocurre es peligroso y amenaza la vida, el tratamiento específico con dexametasona a dosis de 10mg dos veces al día por vía endovenosa se debe empezar inmediatamente se evidencie el síntoma más temprano.

La discontinuación temporal de ATRA o de ATO se indica solamente en casos del síndrome de diferenciación severo. ATRA o ATO debe ser mantenida hasta que desaparezcan los síntomas totalmente, y entonces ATRA o ATO debe ser reiniciado.

Actualmente no hay evidencia que el corticosteroide profiláctico sea ventajoso en la reducción de índices de morbilidad y de mortalidad asociadas a este síndrome.

Las medidas de apoyo en el SAR se dan de acuerdo a la afección:

- *Hipotensión y estado de choque:* Uso de volumen (cristaloides y coloides) y vasopresores.

En caso de que se presente disfunción contráctil del ventrículo izquierdo se indicará inotrópico.

- *SIRA:* Intubación y apoyo ventilatorio mecánico con técnica de reclutamiento alveolar y protección pulmonar es el tratamiento de elección. En niños se ha utilizado la ventilación no invasiva con buenos resultados.

- *Insuficiencia renal aguda:* en sus fases iniciales es de tipo prerrenal y responde al mejorar el volumen intravascular y la presión de perfusión renal. En su forma grave el SAR cursa con necrosis tubular aguda, en estos casos se requiere de hemodiálisis y recientemente se ha descrito el uso de la técnica de reemplazo renal continuo en esta entidad.

### **Otras medidas de soporte**

ATO también se asocia a la prolongación del intervalo QT, y se requiere un monitoreo cuidadoso. El mantenimiento del potasio y magnesio séricos sobre el límite más bajo del valor normal es también indicado.

Aproximadamente el 13% de pacientes desarrolla hipocalcemia o hiperglicemia.

### **Evaluación de la respuesta después de la terapia de inducción**

La evaluación morfológica, molecular y citogenética se debe interpretar cautelosamente para evitar decisiones terapéuticas erróneas. Las características morfológicas en médula durante la terapia de inducción pueden conducir erróneamente a etiquetar a algunos pacientes como resistentes por patólogos inexpertos.

Estas características cito morfológicas potencialmente engañosas, que son a veces perceptibles varias semanas después del inicio del tratamiento (hasta 40-50 días), no deben conducir a los cambios terapéuticos. El tratamiento se debe continuar hasta la diferenciación de los blastos y el logro de la RC, que ocurre en virtualmente todos los pacientes con LPA genéticamente probada. Como la evaluación morfológica temprana, la valoración molecular y citogenética al final de la inducción tiene poco o nada de valor en la LPA.

Los clínicos deben abstenerse de tomar decisiones terapéuticas en base de estos resultados. Así la evaluación de la respuesta debe esperar hasta después de la terminación de la terapia de la consolidación.

### **Terapia pos remisión**

#### **Consolidación**

Se logran índices de remisión molecular del 90% al 99% de los pacientes que reciben por lo menos dos ciclos más de quimioterapia basada en antraciclina, después de la inducción<sup>9</sup>. Actualmente, hay una tendencia a diseñar estrategias adaptadas al riesgo para modular la intensidad del tratamiento durante la consolidación según el riesgo predefinido de recaída.

Esta se parece ser una estrategia eficiente para reducir al mínimo la morbilidad y mortalidad relacionada a la terapia, mientras se mantiene el potencial de curación para cada grupo de riesgo de recaída. Sin embargo, algunos puntos relacionados a esta fase de la terapia siguen siendo polémicos.

### **El rol del ácido transretinóico (ATRA)**

La ventaja de la adición de ATRA a la quimioterapia de consolidación todavía no se ha demostrado en estudios aleatorizados. Sin embargo, las comparaciones históricas de los ensayos consecutivos realizados independientemente por los grupos GIMEMA y PETHEMA, demostraron una mejora en los resultados estadísticamente significativa cuando ATRA en la dosis estándar (45mg/m<sup>2</sup>/d para los adultos; 25mg/m<sup>2</sup>/d para los niños) fueron dados durante 15 días conjuntamente con la quimioterapia, sugiriendo un efecto sinérgico de esta combinación<sup>9</sup>.

### **El rol de citarabina**

Desde el primer régimen acertado usando daunorrubicina en monoterapia hasta el presente, el papel de la citarabina en LPA ha permanecido controversial. Ninguno de los estudios conducidos en la era pre-ATRA, incluyendo un randomizado mostraron ventaja en adicionar citarabina a antraciclinas. Con la incorporación de ATRA en la mayoría de los regímenes, la controversia sobre el papel de citarabina ha permanecido sin resolver. Un estudio randomizado reciente del grupo europeo mostró un riesgo elevado de recaída cuando citarabina fue omitida de un régimen que incluía daunorrubicina<sup>9</sup>.

De hecho, estos resultados pudieron haber sido influidos por las particulares dosis de antraciclina empleadas (daunorrubicina en 495mg/m<sup>2</sup>). Un análisis conjunto del PETHEMA y el grupo europeo de APL demostró una incidencia acumulada de recaída significativamente más baja en pacientes menores de 65 años con un recuento leucocitario menor de 10x10<sup>9</sup>/L al debut, que fueron tratados con monoterapia de antraciclina en el ensayo de PETHEMA LPA99 en comparación a pacientes del ensayo europeo del LPA 2000 que incluyó citarabina.

Una explicación posible para estas discrepancias entre ambos regímenes es que en el ensayo de PETHEMA se usó una dosis acumulada más alta. Por otra parte, una tendencia a favor del uso del citarabina fue observada en el mismo estudio conjunto para los pacientes de riesgo elevado. En concordancia con esta última observación, un estudio reciente del grupo GIMEMA<sup>9</sup> también sugiere una ventaja al usar citarabina en la consolidación en el grupo de riesgo elevado de recaída.

### **El rol del trióxido de arsénico**

El rol del ATO en la terapia post-inducción para los pacientes nuevos diagnosticados del APL se está explorando actualmente no sólo para consolidar a los pacientes que alcanzan RC con regímenes que incluyen ATO, apuntando a reducir al mínimo o aún eliminar la quimioterapia, también para reforzar los regímenes estándar de ATRA más quimioterapia. Los resultados de los cuatro estudios usando ATO para inducción y terapia de posremisión demuestran una alta actividad antileucémica del ATO.

Sin embargo, así como en la terapia de inducción, la recomendación actual de utilizar ATO, se debe restringir a los pacientes incluidos en ensayos clínicos o a los pacientes para quienes la quimioterapia está contraindicada<sup>9</sup>.

En países en vías de desarrollo con sistemas de salud que no pueden solventar los costos de los agentes terapéuticos estándares, o donde no están disponibles las antraciclinas o el ácido retinóico, ATO producido localmente bajo buen control de calidad a bajo costo pudo proporcionar un alternativa razonable y práctica en el tratamiento de la APL<sup>13</sup>.

### **El rol del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**

El rol del trasplante de células precursoras hematopoyéticas (HSCT) en la terapia de la LPA ha cambiado dramáticamente durante años recientes. La alta tasa de la curación obtenida usando ATRA más quimioterapia indica que no hay papel del HSCT para los pacientes que están en primera remisión molecular al final de la consolidación. Para la pequeña fracción de pacientes con enfermedad mínima residual persistente en este punto, dado el pronóstico pobre de este subconjunto de pacientes, nuevos esquemas tales como ATO, con o sin Gemtuzumab, seguido por HSCT debe ser considerado.

HSCT Alogénico es la opción recomendada para los pacientes con PCR positivo después de terapia del salvamento con ATO, que tengan un donante HLA-idéntico disponible, mientras que HSCT autólogo es una alternativa válida para los pacientes inelegibles para el trasplante alogénico. En el último caso, se considera un requisito obligatorio, el logro de la negativización del PCR antes del trasplante.

### **Terapia de mantenimiento:**

Dos estudios randomizado han demostrado una ventaja de administrar ATRA de manera intermitente o continua en el mantenimiento. Sin embargo, la administración continua de ATRA se ha asociado a toxicidad significativa<sup>9</sup>.



El estudio LPA93 del grupo europeo de LPA también demostró una tasa de recaída más baja con la combinación triple de ATRA, metotrexate y mercaptopurina, que probó ser particularmente eficaz para los pacientes con un recuento leucocitario elevado al diagnóstico<sup>9</sup>. En cambio, un estudio similar del grupo de GIMEMA, no pudo demostrar una ventaja del mantenimiento en LPA<sup>9</sup>. Estos resultados contradictorios sugieren que la eficacia del mantenimiento está en relación inversa con la eficacia de la terapia anterior.

Es decir la terapia del mantenimiento sería menos útil cuando la inducción y consolidación han sido más eficaces. Es concebible que los métodos cuantitativos de RT-PCR que determinan enfermedad mínima residual pueden ayudar a mejorar la selección de los pacientes que se beneficiarían de recibir terapia del mantenimiento.

## **Manejo de situaciones especiales**

### **LPA en ancianos**

Los pacientes de 60 años o mayores, con frecuencia son tratados con regímenes menos intensivos debido a su presumida vulnerabilidad a la toxicidad relacionada a la terapia. El objetivo debe, sin embargo, ofrecer una terapia apropiada también a los pacientes más viejos, y dar un régimen menos intensivo, solamente si el paciente es frágil o tiene comorbilidades considerables.

De hecho, pueden ser tratados a menudo con éxito incluso con esquemas estándares levemente modificados con ATRA más quimioterapia (Tabla 2.3). De acuerdo con la excelente tolerancia y la buena respuesta observadas en los ensayos de PETHEMA usando ATRA y monoterapia de antraciclina para la inducción y consolidación<sup>9</sup>, los pacientes más viejos fueron tratados con la misma estrategia, dosis, e intensidad de la quimioterapia que pacientes más jóvenes, a excepción de una pequeña reducción de idarrubicina durante la inducción para los pacientes 70 años o mayores.

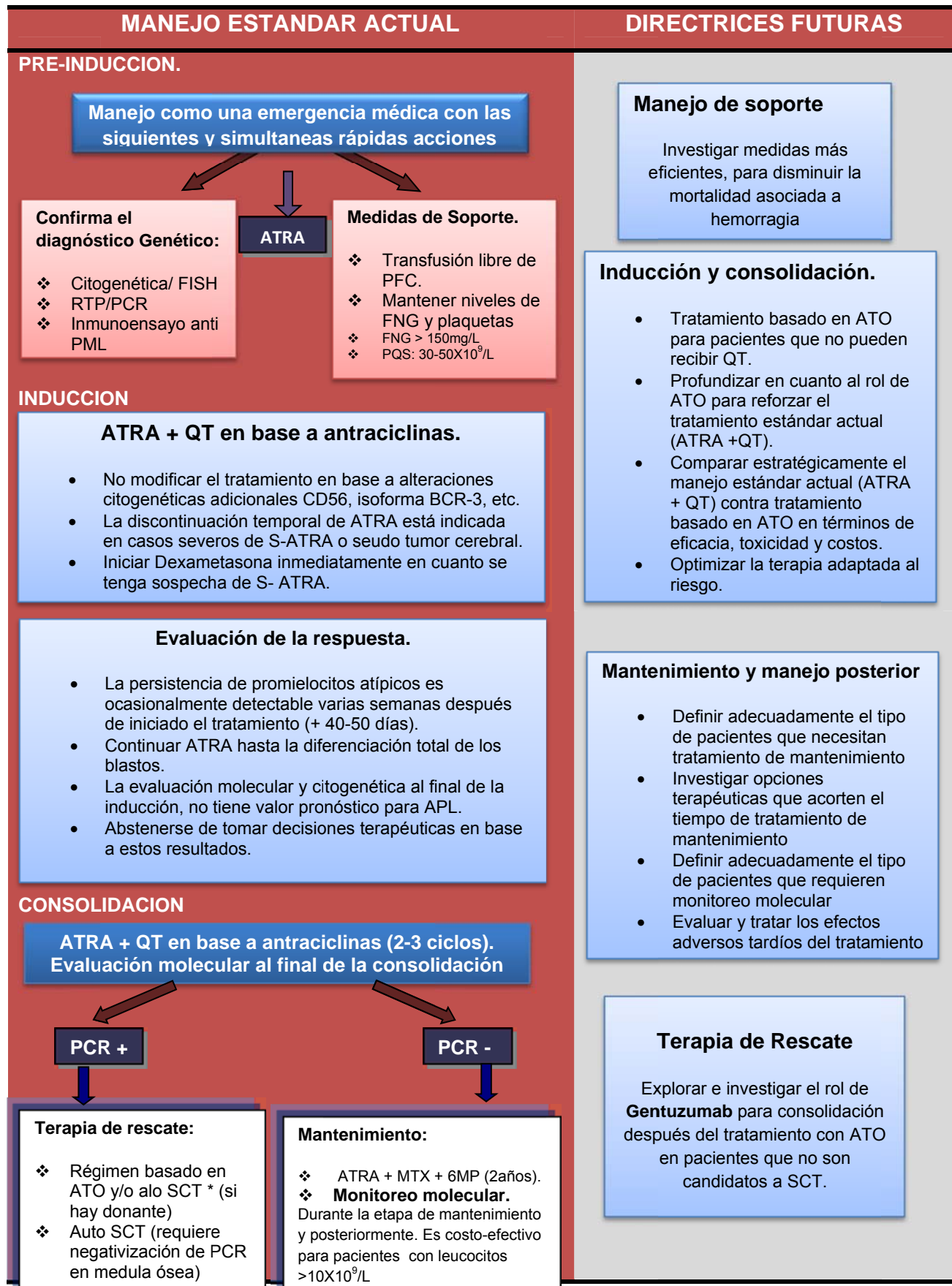
Este estudio proporciono resultados comparables con los publicados para pacientes más jóvenes, a excepción del índice de mortalidad más alto durante la remisión, especialmente en los pacientes mayores de 70 años. Para esos pacientes verdaderamente frágiles en quienes se considera inadecuada la quimioterapia, ATO con o sin ATRA podría ser un alternativa razonable al ATRA estándar más quimioterapia.

Tabla 2.3.- Resultados con la administración simultánea de ATRA y quimioterapia en pacientes de 60 años o mayores con nuevo diagnóstico de APL.

Gpo. cooperativo de referencia	Régimen de inducción	n	No. Elegibles n (%)	Edad media (rango)	RC n (%)	Muerte en RC n (%)	SLE %	IAR %	SG %
GIMEMA Mandelli et al (2003)	ATRA + Idarrubicin	13 4	23 (15)	66 (60-75)	116 (87)	14 (12)	59 (6y)	NA	<b>56 (6y)</b>
European APL Ades et al (1999)	ATRA + Daunorribicin + Cytarabine	12 9	NA	66 (62-70)	111 (86)	24 (19)	NA	16 (4y)	<b>58 (4y)</b>
<b>PETHEMA Sanz et al (2004)</b>	<b>ATRA + Idarrubicin</b>	<b>10 4</b>	<b>21 (17)</b>	<b>NA (60-81)</b>	<b>87 (84)</b>	<b>8 (9)</b>	<b>79 (6y)</b>	<b>8.5 (6y)</b>	<b>NA</b>

Abreviaciones: RC, remisión completa; SLE, supervivencia libre de enfermedad; IAR, incidencia acumulada de recaída; SG, supervivencia global; NA, no evaluable.

Figura 2.4.- muestra el manejo estándar de LPA, incluyendo algunos aspectos prácticos así como objetivos a futuro para optimizar el arsenal terapéutico.



Abreviaciones: LPA, Leucemia aguda promielocítica; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido transretinóico; QT, quimioterapia; PFC, plasma fresco congelado; FISH, Hibridación fluorescente in situ; 6-MP, 6-mercaptopurina; MTX, metotrexate; SATRA, síndrome de ácido retinóico; RTPCR reacción en cadena de la polimerasa.; SCT, trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## LPA en niños

Los resultados de estudios en niños usando ATRA y quimioterapia basada en antraciclina son comparables con los reportados en adultos (tabla 2.4).

Para disminuir el riesgo de pseudotumor cerebral durante el tratamiento con ATRA, un efecto secundario observado con frecuencia en niños, algunos grupos han utilizado una dosis reducida de ATRA (25mg/m<sup>2</sup> en vez de 45mg/m<sup>2</sup>) para el tratamiento de niños y de adolescentes con LPA. La incidencia al parecer más baja del pseudotumor cerebral y del dolor de cabeza, junto con los resultados excelentes de la terapia obtenidos con ATRA en 25mg/m<sup>2</sup> por día, sugiere que esta podría ser la dosis recomendada, para los niños.

El tratamiento del pseudotumor cerebral consiste en la discontinuación o la reducción de la dosis de ATRA y la administración temporal del dexametasona, de diuréticos osmóticos, y analgésicos.

Tabla 2.4.- resultados con la administración de (ATRA) y Quimioterapia en niños con diagnóstico nuevo de LPA

Grupo cooperativo	Régimen de inducción	n	Edad media (rango)	RC (%)	SLE a 5 años %	IAR a 5 años %	SG a 5 años %	Seguimiento (meses)
German-Austrian-Swiss Mann et al (2001)	ATRA + Daunorrubicin or Idarrubicin	22	9 (2-16)	95	NA	NA	87	34
European APL De Botton et al. (2004)	ATRA + Daunorrubicin + Cytarabine	31	15 (1-17)	97	NA	27	90	67
GIMEMA Testi et al. (2005)	ATRA + Idarrubicin	124	12 (2-17)	96	78	NA	89	79
PETHEMA Ortega et al. (2005)	ATRA + Idarrubicin	66	12 (2-17)	92	82	17	87	39

Abreviaciones: RC, remisión completa; SLE, supervivencia libre de enfermedad; IAR, incidencia acumulada de recaída; SG, supervivencia global; NA, no evaluable

## LPA durante el embarazo

El manejo de LPA durante el embarazo es siempre una causa de preocupación importante, particularmente debido a la coagulopatía asociada a LPA y la potencial teratogenicidad de los agentes anti leucémicos.

A pesar de la experiencia clínica limitada, ATRA y quimioterapia parecen razonablemente seguros en pacientes con LPA durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, pues no parecen comprometer el nacimiento de un recién nacido sano.

La supervisión fetal rigurosa, con énfasis particular en la función cardíaca, se recomienda para los pacientes que reciben ATRA durante embarazo porque se reportaron algunos casos de arritmias fetales reversibles.

Por el contrario, aunque la información específica con respecto a la teratogenicidad de ATRA es carente, su uso durante el primer trimestre del embarazo debe considerar la acción teratogénica sabida de los retinoides<sup>9</sup>.

ATO ha demostrado tener toxicidad importante al embrión en los estudios animales. Por lo tanto, aunque no hay estudios en mujeres embarazadas, ATO se debe evitar durante el embarazo. Finalmente, también se recomienda uso de efectiva contracepción durante el tratamiento y el amamantamiento debe ser discontinuado durante el tratamiento con ATO.

### **LPA relacionada a terapia**

Un número creciente de pacientes con LPA secundaria a terapia (t APL) se ha reportado en los últimos años. Un estudio multicéntrico mostró que se desarrolla generalmente pronto (< 3 años) después del tratamiento de una neoplasia primaria con las drogas dirigidas a topoisomerasa II (antraciclinas o mitoxantrona, y menos a menudo VP16)<sup>9</sup>.

El carcinoma de mama es el tumor primario más frecuente (el 57%), seguido por los linfomas, con un predominio del linfoma no-Hodgkin comparado con la enfermedad de Hodgkin, mientras que otros tipos de tumor fueron encontrados con una incidencia más baja. De las pacientes con cáncer de mama, algunas han recibido solamente radioterapia, terapia hormonal, o cirugía solamente, para su cáncer primario.

Estas observaciones sugieren que el cáncer de mama pueda aumentar la predisposición a LPA con independencia del tratamiento. Es de interés determinar si el cáncer de mama en las mujeres que desarrollan LPA está asociado a predisposición constitucional, incluyendo mutaciones del BRCA1, BRCA2, o P53.

Los pacientes con LPA secundaria no parecen tener un pronóstico significativamente diferente de los pacientes con LPA de novo cuando son manejados con terapia estándar.

### **Profilaxis de recaída del SNC**

La recaída en el sistema nervioso central (CNS) es infrecuente en pacientes con LPA. Un estudio común entre el grupo europeo de APL y el PETHEMA, en una serie grande de pacientes tratados con regímenes basados en ATRA, publicó recientemente una incidencia acumulativa de recaída en el SNC de alrededor del 1% después de 3 años<sup>9</sup>. Este estudio confirmó la asociación de las recaídas en el SNC con las altas cuentas leucocitarias, la isoforma bcr3 PML-RAR, y edad menor de 45 años.

Sin embargo, el análisis multivariado conservó solamente las altas cuentas leucocitarias. Otras características como la ocurrencia del síndrome ATRA no fueron relacionadas con un mayor riesgo de recaída en el SNC. Aunque un riesgo de compromiso del CNS con el uso de ATRA y con la omisión de altas dosis de citarabina también se ha sugerido, no hay evidencia de tales asociaciones.

La supervivencia creciente incuestionable de los pacientes tratados con regímenes basados en ATRA puede explicar la incidencia al parecer más alta de recaídas en el CNS que, en la etapa pre-ATRA no tenían la oportunidad de emerger. La ventaja de la profilaxis del SNC todavía no se ha establecido.

El consenso general es evitar la profilaxis del SNC para los pacientes con cuentas leucocitarias menores de  $10 \times 10^9/L$  al diagnóstico, en quienes el riesgo de recaída del SNC es extremadamente bajo. Sin embargo, debido a que las recaídas del SNC ocurren en el hasta 5% de pacientes con hiperleucocitosis, algunos grupos incluyen la profilaxis del SNC en este grupo de pacientes de riesgo elevado.

Dado que la punción lumbar es muy peligrosa en la LPA durante la fase de inducción, es recomendable posponer la profilaxis del SNC para tales pacientes hasta la época de remisión.

### **Terapia de rescate para pacientes con recaída de LPA**

Antes de la demostración de la buena actividad de ATO en pacientes con LPA en recaída, la terapia de rescate consistió generalmente en la re-administración de ATRA y quimioterapia, generalmente con altas dosis de citarabina seguido por quimioterapia adicional y/o HSCT.

Actualmente, dada la alta eficacia antileucémica observada con ATO en los pacientes que recaen después de los regímenes que contienen ATRA (tabla 2.5), este agente se ve como la mejor opción en este contexto.

Sin embargo, la mejor estrategia de consolidación después de la segunda remisión inducida por ATO es desconocida. Varias opciones están disponibles, incluyendo los ciclos repetidos de ATO, combinación con quimioterapia estándar, y HSCT.

Además, el anticuerpo monoclonal anti-CD33 (*Ozogamicin*) un agente relativamente nuevo en LPA, parece inducir un alto índice de respuesta, incluso como agente único, en la enfermedad avanzada, no obstante, el papel exacto de este agente en el manejo de la recaída de LPA permanece sin resolver.

La selección de una de las opciones antedichas, así como la modalidad de HSCT, debe considerar varias variables que pueden influenciar el resultado (por ejemplo el estado molecular, duración de la primera remisión, edad, disponibilidad de donante de medula ósea)<sup>9</sup>.

Tabla 2.5.- Resultados con ATO en pacientes refractarios o en recaída de LPA

Referencia	n	Régimen de inducción	Remisión completa %	Remisión Molecular %	% de días en alcanzar la RC	Terapia Pos remisión	SG (%)	SLE %
Shen et al. (1997)	15	ATO 10mg/d (5 pts+ con ATRA o QT)	93	NA	38	NA	85 (1 <sup>a</sup> )	76(1 <sup>a</sup> )
Niu et al (1999)	31	ATO*	84	NA	30	ATO ó QT	50 (2 <sup>a</sup> )	41 (2 <sup>a</sup> )
	11 5	ATO* + CT ATO + ATRA	82 100		35 39	ó ATO + QT (Durante 2 años)		
Soignet et al. (1998)	12	ATO 0.06 - 0.2mg/Kg	82	73	47	5-6 cursos ATO 25/d (27 pts) or alogénico SCT + ATO (18 pts)	63 (2a)**	49(2a)
Soignet et al. (2001)	40	ATO 0.15mg/Kg	85	86	59			
Shen et al. (2001).	20	ATO 0.08mg/Kg 28d	80	NA	NA	NA	61 (2 <sup>a</sup> )	49(2 <sup>a</sup> )
Raffoux et al. (Randomized)	10	ATO 0.15mg/Kg	80	19	42	1-2 cursos ATO 28d (10 pts)	59 (2 <sup>a</sup> )	59(2 <sup>a</sup> )
Thomas et al. (2005)	10	ATO 0.15mg/Kg + ATRA 45mg/m <sup>2</sup>	80		42	O alogénico SCT (7 pts) o autólogo SCT(1 pt)		
	28	ATO 0.15mg/Kg	86	NA	47	ATO +CT (11 pts) o SCT (13 pts)	73(2a)	84(2a)
Shigeno et al. (2005)	34	ATO 0.15mg/Kg	91	72	NA	ATO 25d X 1	56(2 <sup>a</sup> )	17(2 <sup>a</sup> ) &

\* En este estudio 11 pacientes diagnosticados por primera vez fueron tratados con ATO (72% RC), y ellos fueron considerados en SG y SLE.

Supervivencia libre de eventos.

Abreviaciones: RC, remisión completa; SLE, supervivencia libre de enfermedad; IAR, incidencia acumulada de recaída; SG, supervivencia global; NA, no evaluable; SCT, trasplante de progenitores hematopoyéticos; pts, pacientes.

## **Resultados de LPA en algunos países en desarrollo**

Una revisión de reportes en muchos países latinoamericanos revelo que aproximadamente 30% de muertes en niños y adultos con APL fueron causadas por complicaciones tempranas asociadas con la enfermedad o con su tratamiento, y en estos países la LPA constituye del 20% al 25% de casos de AML<sup>4,14</sup>.

Debido al desarrollo de pilares de tratamiento efectivo de LPA, actualmente se alcanza tazas de cura que sobrepasa el 75%, el estado del tratamiento en LPA en países en desarrollo es desconocido los datos limitados sugieren que la tasa de mortalidad temprana es alta y la supervivencia prolongada es pobre en muchos países en desarrollo.

Debido a la coagulopatía asociada a LPA, aproximadamente 3% a 5% de los pacientes mueren por complicaciones hemorrágicas antes de que el tratamiento se pueda comenzar, incluso en países desarrollados, por lo tanto, la eficacia del acceso al tratamiento, el lapso entre los primeros síntomas y la iniciación de la terapia específica en un sistema de salud determina el resultado de la LPA que requiere tratamientos multidisciplinarios.

Dieciocho sitios fueron examinados para determinar el impacto del tratamiento moderno, incluyendo ATRA, en el resultado de niños y adultos con APL en países en vías de desarrollo.<sup>14</sup>

En siete de estos sitios (San José, Costa Rica; San Salvador, El Salvador; Ciudad de Guatemala, Guatemala; Tegucigalpa, Honduras; Recife, Brasil; Culiacán México y Managua), 121 niños con LPA fueron descritos. ATRA fue utilizado en el manejo de la mayor parte de de estos casos, La media de la edad fue de 9 años (0.1 a 17.7 años). LPA represento 13.6% (en San Salvador), 28.5% (en Managua) de casos de LMA en niños (en promedio 16.6%). La cuenta leucocitaria al diagnóstico vario de  $8.5 \times 10^9/L$  a  $45.6 \times 10^9/L$ , y la cuenta de plaquetas a partir de  $15.5 \times 10^9/L$  a  $56.3 \times 10^9/L$ . La frecuencia de CID vario a partir del 19.0% en Recife, Brasil a 50.0% en Tegucigalpa, Honduras.

La muerte ocurrió dentro de 14 días del diagnóstico (muerte temprana) en 28 (23.1%) casos. Los índices de remisión completa (RC) fueron del 76.1% en Recife hasta el 41.6% en Tegucigalpa. Recaída fue observada en 29 de los 69 pacientes que alcanzaron remisión (42.0%). La muerte debido a complicaciones infecciosas fue observada en 11 niños. El abandono o denegación al tratamiento fue documentado en 15 casos. Al momento de la evaluación, solamente 37 de 122 (30.3%) niños con LPA estaban vivos en primera remisión.

De 11 centros Brasileños se obtuvo información de 132 adultos y 16 niños con LPA de un periodo comprendido entre 1989 y el 2005. ATRA fue utilizado en el manejo de todos estos



casos. El promedio de edad fue de 32 años (5 a 79 años). La LPA fue de más del 20% de los casos de LMA, en los cuatro centros que publicaron la frecuencia (de 21.4% a 26.4%).

El recuento leucocitario al diagnóstico fue de  $2.9 \times 10^9/L$  a  $12.1 \times 10^9/L$ , y la cuenta plaquetaria de  $19.0 \times 10^9/L$  a  $49 \times 10^9/L$ . CID fue observada en 68 pacientes (45.9%); su frecuencia entre los 11 sitios era de 29.0% a 100.0%. Las complicaciones hemorrágicas severas estaban presentes en 26 pacientes (17.6%).

La muerte temprana fue observada en 42 (28.4%) casos. La hemorragia fue la causa más común de mortalidad (36 casos). El sistema nervioso central (23 casos), los pulmones (10 casos), y el aparato gastrointestinal (4 casos) fueron los sitios más comunes de hemorragia.

El síndrome de ATRA fue causa de muerte en 11 pacientes (26.2%). Setenta y cuatro pacientes (el 50%) Alcanzaron RC. Las tasas de RC fueron de 20% a 77.0% entre las 11 instituciones. La recaída fue observada en 4 (5.4%) de los 74 pacientes que alcanzaron remisión.

El abandono o la denegación del tratamiento fueron documentados en 4 casos. Al momento de este reporte, 68 de 148 (45.9%) pacientes con LPA permanecían vivos en primera remisión. La estimación de la supervivencia es 58.2% } 4.8% (95% ci 48.9% a 67.6%). Estos resultados sugieren que el resultado de niños y adultos con LPA sigue siendo comparativamente pobre en países en vías de desarrollo.

Es probable que sea semejante en otros países en vías de desarrollo en los cuales el gasto del sistema de salud es relativamente pequeño. Aunque la mayor parte de los pacientes en este reporte recibieron terapia de inducción con ATRA, las tasas de RC son mucho más bajas que el índice de CR que es de 90% en países desarrollados. La causa principal de falla a la inducción fue la muerte debido a hemorragia.

El síndrome de ATRA fue también una causa importante de mortalidad. La mortalidad temprana sigue siendo muy alta, incluso en los lugares tales como el Recife PCU, en donde las tasas de RC para LLA y linfoma de Burkitt exceden el 90%.

El retraso entre la aparición de síntomas y el comienzo de la terapia con ATRA, y la falta de la experiencia en el manejo del síndrome ATRA puede explicar parcialmente fatalidades durante la inducción. En algunos de los sitios donde ATRA no está fácilmente disponible, hay retraso entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Resumiendo, la disponibilidad de ATRA y el conocimiento y las habilidades requeridas para tratar la LPA no se han transferido completamente de países desarrollados a muchos países latinoamericanos en desarrollo, donde la incidencia de LPA es alta. Para contribuir a implementar un efectivo tratamiento de

LPA en países en desarrollo, el comité internacional de la sociedad Americana de Hematología ha organizado un grupo de trabajo, el consorcio internacional de LPA conformado por expertos que conducen estudios clínicos en donde hematólogos y oncólogos trabajan con esquemas de tratamiento que ofrezcan tasas de respuesta favorables, se emprendió un proyecto cuya meta principal es mejorar la supervivencia de pacientes con LPA en países en vías de desarrollo seleccionados y establecer una red entre hematólogos/oncólogos para facilitar investigaciones clínicas de colaboración, localmente sostenibles.

El primer paso era crear un protocolo, las pautas del tratamiento fueron desarrolladas por los participantes, considerando los recursos de los diversos países. Consenso de los participantes era adoptar una versión levemente modificada (tabla 2.6) de un protocolo que se ha utilizado extensivamente en España.

Tabla 2.6.- Protocolo para tratamiento de LPA por el consorcio internacional de LPA-ASH (IC-APL2006)

Inducción a la remisión (todos los pacientes).	DNR 60mg/m <sup>2</sup> /d (días 2,4,6 y 8)* ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d \$ (día 1 hasta la remisión completa RC) Dexametasona 2.5 mg7m <sup>2</sup> /12h x 15 d ( si WCB > 5X10 <sup>9</sup> /L)			
Consolidación (adaptada al riesgo)	Riesgo Bajo (WBC <10 X10 <sup>9</sup> /L, plaquetas >40 X10 <sup>9</sup> /L )	Riesgo intermedio. (WBC <10 X10 <sup>9</sup> /L, plaquetas <40 X10 <sup>9</sup> /L )	Riesgo Alto. (WBC >10 X10 <sup>9</sup> /L, plaquetas <40 X10 <sup>9</sup> /L )	
			>60 años	< 60 años
Intensificaciones /consolidaciones	DNR 25mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3 y 4) ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.	DNR 35mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3 y 4) ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.	DNR 35mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3 y 4) ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.	DNR 25mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3 y 4) ARA-C 1000mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3 y 4) ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.
Intensificaciones /consolidaciones	MTZ 10mg m <sup>2</sup> /d (días 1,2 y 3). ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.	MTZ 10mg m <sup>2</sup> /d (días 1,2 y 3). ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.	MTZ 10mg m <sup>2</sup> /d (días 1,2 y 3); ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.	MTZ 10mg m <sup>2</sup> /d (días 1, 2, 3, 4 y 5). ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.
Intensificaciones /consolidaciones	DNR 60mg/m <sup>2</sup> /d (día 1). ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.	DNR 60mg/m <sup>2</sup> /d (día 1,2). ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.	DNR 60mg/m <sup>2</sup> /d (día 1,2). ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.	DNR 60mg/m <sup>2</sup> /d (día 1). ARA-C 150mg/m <sup>2</sup> / 8h (días 1,2,3, y4) ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d.
Mantenimiento (todos los pacientes)	2 años. ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /d X 15 d. ( cada 3 meses) Metotrexate 15mg/m <sup>2</sup> /d ( semanalmente) 6-MP 50mg/m <sup>2</sup> /d			

Abreviaciones: ATRA, ácido trans-retinóico; DNR, daunorrubicina; MTZ, mitoxantrona; Ara-C, citarabina; RC remisión completa. \*Pacientes > de 70 años reciben solamente tres dosis de daunorrubicina (días 2, 4, y 6) durante la inducción. En pacientes < de 20 años, la dosis de ATRA es reducida a 25mg/m<sup>2</sup>/d dada en 2 dosis.

## **Protocolo de tratamiento de LPA en el departamento de hematología del Instituto Nacional de Cancerología “México” hasta el año 2010.**

*Inducción a la remisión.* Los pacientes iniciaron el tratamiento con daunorrubicina a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal del día 1 al 3 de tratamiento, en conjunto con ácido al-trans-retinoico a dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal del día 1 al 45 del tratamiento. La remisión completa se evaluó en el día 30 de tratamiento.

*Consolidación.* Los pacientes con remisión completa recibieron un esquema de consolidación con tres ciclos de quimioterapia a intervalos de 21 días entre cada de daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, los días 1, 2 y 3 de cada ciclo.

*Mantenimiento.* Los pacientes en remisión completa recibieron, en promedio, dos años de terapia de mantenimiento, con 6-mercaptopurina a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día, por vía oral y metotrexate 10 mg/ m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía oral una vez por semana. Cada tres meses se administró un ciclo de ácido al-transretinoico a dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía oral durante 15 días.

- Las recomendaciones sobre diagnóstico inicial y cuidados generales son similares a los del resto de las leucemias agudas.
- En este caso en el diagnóstico es obligatorio documentar las anomalías cromosómicas 15/17. Así como las traslocación con FISH y de preferencia PCR.
- Es imperativo tratar la coagulopatía asociada esta leucemia, recordar que es una causa importante de muerte en las primeras horas.
- Debe solicitarse los estudios apropiados: TP, TTP, fibrinógeno, productos de degradación, dímero D.
- Corregir trombocitopenia y factores con plasma fresco congelado. Considerar ácido epsilon amino caprónico.

Tabla 2.7 Protocolo de tratamiento utilizado en el instituto hasta el año 2010.

Fase de tratamiento	Protocolo de tratamiento	Observaciones
Inducción a la remisión de acuerdo al riesgo	(ATRA). 45mg/m <sup>2</sup> /d X 28 días (días 1 al 28) Daunomicina 60mg/m <sup>2</sup> /d X 3 días. (Días 1 al 3)	<b>QT: Desde el día 1 si L &lt; 10000</b> <b>Desde el día 3 si L &gt; 10000</b>
Consolidación I	Daunomicina 60mg/m <sup>2</sup> /d X 3 días (días 29 al 31)	(Tan pronto se logre la RC). Previo a QT tome médula ósea, con cariotipo, FISH y PCR. Fracción de eyección.
(Manto) Intensificación I	(ATRA). 45mg/m <sup>2</sup> /d X 4 semanas	(día 57 al 85)
Consolidación II	Daunomicina 60mg/m <sup>2</sup> /d X 3 días. (Días 86 al 88)	Previo a QT, Realizar médula ósea con cariotipo, FISH y PCR. Fracción de eyección
(Manto)Intensificación II	(ATRA). 45mg/m <sup>2</sup> /d X 4 semanas	(Día 114 al 142).
Consolidación III	Daunomicina 60mg/m <sup>2</sup> /d X 3 días. (Días 143 al 145)	Previo a QT, Realizar médula ósea con cariotipo, FISH y PCR. Fracción de eyección
(Manto)Intensificación III	(ATRA). 45mg/m <sup>2</sup> /d X 4 semanas	(días 170 al 198)
<b>Mantenimiento Prolongado</b>	6-mercaptopurina 60mg/m <sup>2</sup> /día. MTX 20mg/m <sup>2</sup> los viernes (semanalmente).	Quimioterapia Oral por 2 años. Ajuste de dosis de acuerdo a toxicidad

### Mantenimiento por tiempo indefinido:

Ministrar (ATRA) 45mg/m<sup>2</sup>/día por 4 semanas (28 días) alternando con descanso de 4 semanas, iniciando el día 226. ó ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/d x 15 (cada 3 meses)

Se requiere monitoreo de la respuesta molecular con FISH cada 3 meses. Considerar después de los años suspender el ATRA si sale negativo por 1 año.

También si se positiviza un negativo hay que reiniciar la quimioterapia inmediatamente.

La dosis total máxima calculada de Daunomicina es de 720mg/m<sup>2</sup>

El protocolo de tratamiento para pacientes con LPA en el instituto nacional de cancerología "México" hasta el momento actual es el establecido y/o propuesto por el consorcio internacional de LPA-ASH (IC-APL2006) (tabla 2.6).

### 2.1.4 Formulación del problema:

Cuáles son las características y la supervivencia de los casos de Leucemia Promielocítica Aguda en pacientes adultos diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de cancerología "México" a partir del año 2004 hasta el año 2010?

**2.2 HIPOTESIS:** No se plantea por ser un trabajo descriptivo

## **2.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **2.3.1 Objetivo General**

Conocer las características generales y supervivencia de los casos de Leucemia Promielocítica Aguda diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Cancerología “México” a partir del año 2004 hasta el año 2010

### **2.3.2 Objetivos específicos:**

- 1) Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con LPA
- 2) Identificar las principales manifestaciones clínicas
- 3) Clasificar a los pacientes por grupos de riesgo según la cuenta de leucocitos y plaquetas y evaluar su influencia en el pronóstico de la enfermedad
- 4) Conocer la tasa de mortalidad temprana
- 5) Determinar las causas de mortalidad global
- 6) Determinar e informar la proporción de casos que desarrollo síndrome de ácido retinóico
- 7) Conocer la proporción de casos que alcanzo remisión completa al final de la inducción
- 8) Conocer la tasa de recaídas
- 9) Conocer la supervivencia global
- 10) Conocer la sobrevida libre de enfermedad

## **2.4 Evaluación del problema**

Es factible resolver el problema a través del desarrollo de este trabajo de investigación.

## **2.5 JUSTIFICACION E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA**

### **2.5.1 Justificación legal**

Apegados al condigo de ética del instituto en base a su reglamento interno de conducta, se hizo recolección de los datos de los pacientes obtenidos del expediente electrónico, una vez autorizado por el departamento de informática. Una vez los datos contenidos en la historia clínica pueden ser utilizados por los médicos tratantes para fines de investigación y docencia.

El medico está obligado, en este caso, a mantener en reserva aquellos datos que permitan la identificación del paciente. La mencionada norma establece que la violación de esta disposición constituye falta ética.

Se guarda reserva sobre el nombre de los pacientes involucrados así como sobre las cuestiones que no guardan relación con el tema materia de la investigación.

## **2.5.2 Justificación teórico científico**

Se han reportado la revisión del tratamiento y clasificación publicada en el instituto nacional de cancerología y la experiencia del tratamiento en pacientes con leucemia promielocítica aguda en el hospital general de México en la serie de casos admitidos del 2001 al 2008.

El presente estudio se plantea con la finalidad de que los hematólogos y oncólogos mexicanos y de otros países tengan un acercamiento a las características clínicas, laboratorios, conocer la respuesta al tratamiento que se ofreció a los pacientes con leucemia promielocítica que se atendieron en el Instituto nacional de Cancerología "México", debido a que el instituto es un hospital referencial se podrá tener una idea del comportamiento de esta enfermedad en México. El presente trabajo servirá de base para realizar futuros estudios prospectivos.

## **CAPITULO III**

### **METODOLOGIA**

Estudio retrospectivo efectuado en el departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología "México", de julio del 2004 a julio del 2010, en pacientes adultos de ambos sexos, con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda de novo y pacientes en recaída ingresados al instituto para tratamiento basado en el protocolo institucional.

El diagnóstico se estableció con base en las características morfológicas congruentes con los criterios de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB). El análisis del transcrito PML-RAR $\alpha$  se realizó en el laboratorio de biología molecular de acuerdo con los oligonucleótidos específicos.

**3.1 Tipo de estudio:** Investigación básica

**3.2 Diseño de la investigación:** El estudio es descriptivo, retrospectivo

**3.3 Población de estudio:** Todos los pacientes adultos ambos sexos diagnosticados en el instituto y en otras instituciones pero ingresados para confirmación diagnóstico y/o tratamiento de leucemia promielocítica aguda por citogenética durante el periodo comprendido entre marzo de 2004 a marzo 2010, no se realizará muestreo. Todos los pacientes tenían consentimiento informado de la institución para internamiento e inicio del tratamiento.

### 3.3.1 Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes adultos mayores de 16 años ambos sexos diagnosticados de leucemia promielocítica aguda por morfología de la medula ósea (criterio diagnóstico acorde con lo establecido por la FAB).
- Confirmación de la presencia de células mononucleares con la t (15;17), (11;17) por citogenética, test RT-PCR positiva para los receptores de fusión PML-RAR alfa, ZPL/RAR alfa, o positividad para estos receptores mediante las pruebas de hibridación fluorescente in situ (FISH)
- Pacientes con sospecha diagnóstica de LPA referidos de otras instituciones, así como pacientes en recaída ingresados para tratamiento.

### Criterios de exclusión para inicio del tratamiento:

- Pacientes con edad menor de 16 años.
- Pacientes en quienes por complicaciones graves al ingreso no se les haya podido establecer el diagnóstico confirmado
- Deterioro neurológico grave secundario a hemorragia cerebral, estado de coma, EVP.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca, renal (creatinina > 2.5mg/dL, hepática bilirrubina total > 2.5mg/dL) y choque séptico.
- Pacientes con expediente electrónico incompleto para poder describir las características del padecimiento.

**3.3.2 Criterios de eliminación:** Todos los pacientes en quienes se diagnosticó LPA y que después de un periodo de tiempo se descartó el diagnóstico ya sea por resultado de citogenética u otro motivo que hayan considerado los médicos tratantes.

### 3.4 Variables de estudio

- 1) Edad
- 2) Sexo
- 3) Procedencia
- 4) Nivel Socioeconómico
- 5) Índice de masa corporal
- 6) Hemorragia
- 7) Coagulación intravascular diseminada
- 8) Grupo de riesgo según leucocitos y plaquetas
- 9) subtipo morfológico
- 10) Tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta el inicio del tratamiento específico
- 11) Síndrome de ATRA
- 12) Remisión completa al final de la inducción
- 13) Mortalidad temprana

- 14) Mortalidad global
- 15) Remisión citogenética a los 90 días de haber iniciado tratamiento con ATRA
- 16) Recaída de enfermedad.
- 17) Destino final del paciente
- 18) Estado al último seguimiento.
- 19) Fase de tratamiento a cohorte del estudio

Tabla 3.1 Concentrado de operacionalización de variables de los pacientes con LPA incluidos en el estudio

VARIABLES	Tipo de variable	Forma de medición	Escala de medición	Inst. de medición	Expresión variable	Observaciones
1. Edad	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia clínica	En rangos	16-24, 25-44, 45-64
2. Género	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia clínica	Femenino y masculino.	-----
3. Procedencia	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia clínica	Lugar de origen	Estados de interior de la república.
4. Hemorragia	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia clínica	Dependiendo el sitio u órgano	Ver listado
5. IMC	Cuantitativa	Indirecta	De razón	Historia clínica	En rangos	Indicadores: peso y talla
6. Coagulación Intravascular diseminada	Cualitativa	Indirecta	Ordinal	Historia clínica	_ CID _ Pb de CID _ Baja pb de CID _ No CID.	Indicadores diagnósticos tabla 5
7. Grupo de riesgo	Cualitativa	Indirecta	Nominal	Historia Clínica	Riesgo Bajo, intermedio y alto	Indicadores: Cuenta de leucocitos y plaquetas al Dx.
8. Subtipo morfológico	Cualitativa	Directa	Nominal	Informe de resultado de AMO	Hipergranular M3c o hipogranular M3v	Correlación clínica y citogenética
9. Tiempo al inicio de Tx.	Cuantitativa	Directa	De intervalo	Historia clínica	Se expresará en días	-----
10. Síndrome de ATRA	Cualitativa	Indirecta	Ordinal	Historia clínica	Presente, indeterminado o ausente	Indicadores: Clínicos, radiológicos y de laboratorio
11. Causas de mortalidad temprana	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia Clínica	Hemorragia, infección, SRS, otras	Ver listado
12. Remisión pos inducción	Cualitativa	Indirecta	Nominal	Historia Clínica	Remisión completa o ausencia de remisión	Indicadores: Clínicas, morfológico y citogenético
13. Enfermedad Mínima residual	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia Clínica	Remisión o ausencia de remisión	Estudio de PCR
14. Recaída de la enfermedad	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia Clínica	Recaída en medula ósea, SNC o Molecular	Estudio citogenético, laboratorios

### 3.5 Operacionalización de variables

#### 1) Edad

• Expresión final de la variable: Se expresara en los siguientes rangos:

- \_ 16 - 24
- \_ 25 - 44
- \_ 45 - 64

#### 2) Genero.



- Expresión final de la variable: Masculino y Femenino.

### 3) Procedencia

- Expresión final de la variable: Se expresara el nombre del estado de la república de procedencia.

### 4) Hemorragia

- Definición conceptual: Es la salida de sangre fuera del sistema cardiovascular

- Expresión final de la variable: se expresara como:

- \_ Intracraneal
- \_ Pulmonar
- \_ Hemoptisis
- \_ Hematuria
- \_ Sangrado vaginal
- \_ Hemorragia Gastrointestinal
- \_ Cutáneo - mucosa (Equimosis, Petequias)
- \_ Otras.

5) *Índice de Masa Corporal (IMC)*: Definición conceptual: índice que determina la cantidad de kilogramos por superficie corporal que posee una persona. El IMC (de acuerdo a la OMS) se obtendrá dividiendo el peso del cuerpo en Kilogramos (kg), por el cuadrado de la estatura en metros (m<sup>2</sup>) se expresara en rangos:

- a) 16 a 18.49 (desnutrición)
- b) 18.5 a 24.9 (Peso normal)
- c) >25 a 29.9 (Sobrepeso)
- d) > 30 a 34.9 (Obesidad de primer grado)
- e) 35 a 39.9 (Obesidad segundo grado)
- f) > 40 y más (Obesidad mórbida)

### 6) *Coagulación intravascular diseminada.*

- Definición conceptual: alteración fisiopatológica sistémica, trombo hemorrágica, que se presenta en algunas situaciones clínicas bien definidas, en este caso leucemia promielocítica, ocurre por activación del sistema procoagulante y del sistema fibrinolítico que desborda los mecanismos de autocontrol, conduciendo a un daño orgánico múltiple o falla multisistémica.

El mecanismo de coagulación activado desencadena la formación de fibrina, con oclusión trombótica de vasos de mediano y pequeño calibre, comprometiendo un adecuado aporte de sangre a los diferentes órganos vitales, que unido a alteraciones metabólicas y hemodinámicas contribuye a la falla multiorgánica. Se acompaña también de depleción plaquetaria y de factores de coagulación los cuales sumados a una alteración de la fibrinólisis inducen un sangrado severo, complicando aún más el manejo del paciente.

- Indicadores: se emplearan los siguientes criterios diagnosticos<sup>14</sup>:

Tabla 3.2 Criterios basados en los estudios de laboratorio de pacientes con probable LPA

Estudio de laboratorio	valor	puntuación
Producto de degradación de fibrinógeno (PDF mcg/ml) ó	10-20	1
	20-40	2
	>40	3
Dímero D.	> al vn y < que 1.5 vmvn.	1
	de 1.5 a < 2 vmvn normal.	2
	>2 vmvn	3
Fibrinógeno (gr/l)	1.00-1.50	1
	< 1.00	2
Tiempo de protrombina (TP).	1.25-1.66	1
TP enfermo/el promedio del VN del TP del laboratorio	> 1.67	2
Fallo orgánico por trombosis	(+)	1

Abreviación vmvn (veces el máximo valor normal), vn (valor normal)  $\geq 4$ : CID, 3: sospecha de CID,  $\leq 2$ : baja probabilidad de CID<sup>14</sup>.

Si en la historia clínica no se contara con los PDF, se considerara  $\geq 3$ : CID, 2: sospecha de CID, 1: baja probabilidad de CID.

• Expresión final de la variable:

- a. \_ CID
- b. \_ Sospecha de CID
- c. \_ Baja probabilidad de CID
- d. \_ No CID.

#### 7) Grupo de riesgo

• Definición conceptual: Según el número de leucocitos y plaquetas al diagnóstico, los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo<sup>7</sup>:

Tabla 3.3 Supervivencia libre de enfermedad en base a la estratificación del riesgo inicial en pacientes con LPA

Riesgo	leucocitos	plaquetas	SLE (4 años)
<b>Bajo</b>	$<10 \times 10^9/L$	$>40 \times 10^9/L$	90-100%
<b>Intermedio</b>	$<10 \times 10^9/L$	$<40 \times 10^9/L$	80-90%
<b>alto</b>	$>10 \times 10^9/L$	$<10 \times 10^9/L$	60-70%

8) *Subtipo morfológico*: De acuerdo con el resultado en el Informe de mielograma de diagnóstico en historia clínica.

9) *Tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta el inicio de tratamiento específico*.

• Definición conceptual: Tiempo en días que transcurrió desde el ingreso al hospital hasta el inicio de quimioterapia y/o ATRA.

10) *Síndrome de ácido retinóico (SAR)*

• Definición conceptual.- Cuando durante el tratamiento con ATRA se presentó fiebre de causa inexplicable, distres respiratorio, infiltrados pulmonares Intersticiales, derrame pleural o

pericárdico, aumento inexplicable de peso o edema de miembros inferiores, hipotensión e insuficiencia renal.

- Indicadores: En ausencia de criterios diagnósticos de SAR, se establecerá como presente cuando el paciente haya presentado por lo menos 3 de los siguientes signos en ausencia de otras causas: fiebre de causa inexplicable, distres respiratorio, infiltrados pulmonares intersticiales, derrame pleural o pericárdico, aumento inexplicable de peso o edema de miembros inferiores, hipotensión e insuficiencia renal.

- Expresión final de la variable:

- a) \_ Presente: Cuando el paciente haya presentado por lo menos 3 de los signos

Mencionados en ausencia de otras causas.

- b) \_ Indeterminado: Cuando el paciente haya presentado 1 o 2 de los signos mencionados en ausencia de otras causas

- c) \_ Ausente: Cuando el paciente no haya presentado ningún signo

#### 11) *Causas de mortalidad temprana*

- Definición conceptual: Causas relacionadas con la enfermedad, de muerte que ocurrió durante los primeros 30 días del diagnóstico.

- Expresión final de la variable:

- a) \_ Hemorragia cerebral

- b) \_ Hemorragia pulmonar

- c) \_ Coagulación intravascular

- d) \_ Otras hemorragias

- e) \_ Infección

- f) \_ infección y sepsis

- g) \_ Síndrome de Ácido Retinóico.

- h) \_ Toxicidad por quimioterapia

- i) \_ Otras causas

#### 12) *Remisión completa después de la inducción*

*Remisión completa.* Es cuando la médula ósea está dentro de parámetros normales al término de la inducción a la remisión (día +30 hasta el día +45), con menos de 5% de promielocitos y sin anormalidades en la sangre periférica. Se consideró como leucemia resistente a la persistencia de más de 5% de promielocitos patológicos posterior al periodo de inducción a la remisión.

- Definición conceptual: Cuando en la evaluación luego del tratamiento de inducción se haya evidenciado ausencia de LPA: No requerimiento transfusional, morfología de la medula ósea descrita como en remisión y/o resultado de cariotipo negativo a t(15;17)

- Indicadores: Requerimiento transfusional, morfología de la medula ósea y/o resultado de cariotipo

- Expresión final de la variable:

- a)  Remisión completa
- b)  No remisión

#### 13) Remisión citogenética al final de la consolidación.

- Definición conceptual: Cuando la evaluación citogenética al final de la consolidación haya sido negativa a t(15,17)

- Expresión final de la variable:

- a)  Remisión completa
- b)  No remisión

#### 14) Recaída de enfermedad

*Recaída molecular.* Es la presencia del transcrito PML/ RAR $\alpha$  detectado por RT-PCR en dos ocasiones consecutivas con un intervalo de un mes entre cada una.

- Definición conceptual: Evidencia de recaída de enfermedad según informe de mielograma, reaparición de t (15:17) en citogenética o recaída en SNC, después de un periodo de haber permanecido en remisión completa.

- Expresión final de la variable:

- a)  Recaída medular
- b)  Recaída en el SNC
- c)  No recaída

#### 15) Síndromes clínicos y otros datos clínicos

- Definición conceptual: Básicamente incluye a síndrome anémico, síndrome hemorrágico, síndrome febril, además de los datos clínicos-hematológicos de los pacientes con estas características.

#### 18) Estado al último seguimiento y fase de tratamiento al cohorte del estudio

- Definición conceptual: Referente a su estado de salud vivo, muerto o pérdida de seguimiento, y se hace alusión a al momento en el que el paciente se encuentra o se encontró respecto al tratamiento.

- a) vivo
- b) muerto
- c) se desconoce

#### Fase de tratamiento.

- a) Inducción a la remisión
- b) Intensificaciones y consolidaciones
- c) Mantenimiento prolongado.

- d) Remisión completa y vigilancia
- e) Segunda, tercera línea de tratamiento
- f) Trasplante de medula ósea.

### **3.6 Tareas específicas para el logro de resultados y recolección de datos.**

Se ubicó a los pacientes en el registro de leucemia mieloide aguda del servicio de Hematología clínica y en el libro de resultados del laboratorio de citogenética. Se realizó un estudio retrospectivo de las características de los pacientes con diagnóstico de LPA teniendo como base una ficha de datos pre elaborada.

La demora de la recolección de los datos hasta la entrega del protocolo, se debió a cuestiones personales y de disponibilidad de tiempo para complementarlo.

### **3.7 Limitaciones del estudio**

En el Instituto Nacional de Cancerología "México" se cuenta con cariotipo para el estudio citogenética, en algunas ocasiones no se obtiene un adecuado crecimiento celular para evaluar las metafases por cuestiones de logística en la recolección de la muestra y tal vez haya casos de leucemia promielocítica, principalmente de tipo microgranular, que hayan escapado a un adecuado diagnóstico.

Al ser un estudio retrospectivo, algunas historias de los casos identificados no se lograron ubicar en el expediente electrónico (INCAnet) por lo que se tuvo que recurrir al expediente físico, algunos expedientes se encontraron incompletos y solo se tuvo acceso a parte de la historia clínica, no logrando completar todas las variables de la ficha de recolección de datos en estos casos.

### **3.8 Procesamiento y análisis de datos**

Los datos obtenidos se describieron de la siguiente forma: Las variables continuas en medianas e intervalos; Las variables categóricas en frecuencias y proporciones.

Se evaluaron la supervivencia global (SG) que se define como el tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la última fecha registrada (última consulta, pérdida de seguimiento, muerte), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) es el tiempo transcurrido entre la remisión completa (RC) y la última fecha registrada del paciente, pérdida de seguimiento, recaída o muerte.

El tiempo de progresión de la enfermedad (TPE) Abarca desde el inicio del tratamiento hasta la recaída. Las curvas de supervivencia se analizaron por el método de Kaplan-Meier.

Los resultados entre grupos de riesgo, se compararon mediante la prueba de Log-Rank.

El procesamiento estadístico se efectuó con el software SPSS versión 18 y se considero como valor significativo una  $P < 0,05$ . Las diferencias entre variables categóricas como grupos de riesgo y mortalidad precoz fueron evaluadas con la prueba de  $\chi^2$

## **CAPITULO IV**

### **ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

#### **4.1 Asignación de recursos**

##### **4.1.1 Recursos humanos:**

Asesoría de un médico hematólogo adscrito al departamento de hematología del instituto, desarrolle el presente estudio personalmente.

##### **4.1.2 Recursos materiales:**

Papel, computadora, paquete estadístico SPSS

#### **4.2 Presupuesto o costo del proyecto:**

La principal inversión fue el tiempo para la recolección y análisis de los datos.

#### **4.4 Control y evaluación del proyecto:**

Fue factible desarrollar el presente trabajo de investigación y responder a los objetivos planteados.

## **CAPITULO V**

### **RESULTADOS**

#### **5.1 Número de pacientes:**

Con base en los registros médicos y de laboratorio, se hizo revisión departamental e institucional del INCAnet de pacientes adultos de ambos géneros, diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LAM) y pacientes diagnosticados en otra institución e ingresados para continuar tratamiento y/o pacientes en recaída quienes ingresaron para tratamiento al instituto Nacional de Cancerología "México" en el periodo de tiempo comprendido entre marzo de 2004 hasta 31 de marzo de 2010. La información se obtuvo a través del expediente electrónico y por medio de expediente físico cuando fue necesario completar la información de los pacientes.

Se identificaron 256 casos con diagnóstico de LAM de las cuales el 12.89% (33/256 pacientes) correspondió a pacientes con leucemia promielocítica Aguda (LPA). (Tabla 5.1).

Solamente un paciente (3.03%) fue excluido por tener datos incompletos del expediente electrónico para su análisis, 2/32 pacientes fueron diagnosticados inicialmente como leucemia mieloide LMA-M2 y leucemia mielomonocítica aguda M4. (6.25%), y que finalmente se confirmó el diagnóstico de LPA, 6/32 pacientes (18.75%) fueron diagnosticados en otra institución, el diagnóstico definitivo se realizó en el instituto. (Tabla 5.1.1).

## CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

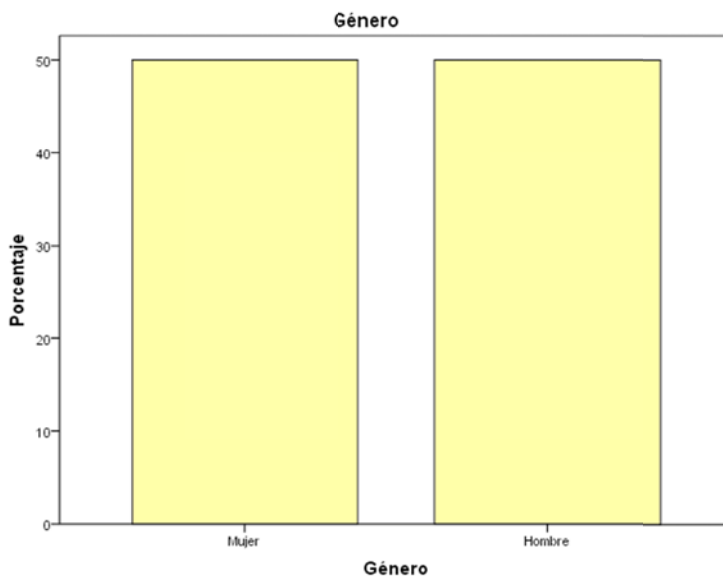
**Tabla 5.1:** Número de pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda en el INCan durante el año 2004 al 2010.

Género					
	Género	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
Válidos	Mujer	16	50.0	50.0	50.0
	Hombre	16	50.0	50.0	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

(%= Porcentaje). Se consiguió acceder a la historia clínica de 33 pacientes

Del total de pacientes incluidos en el estudio N=32; El 50%(16/32) correspondió a pacientes adultos del género masculino, de igual forma el 50% (16/32) a pacientes adultos del género femenino. (Tabla 5.2), Fig. 5.1

Figura 5.1: Género de los pacientes con Leucemia Promielocítica diagnosticados y tratados en el INCan durante el año 2004 al 2010

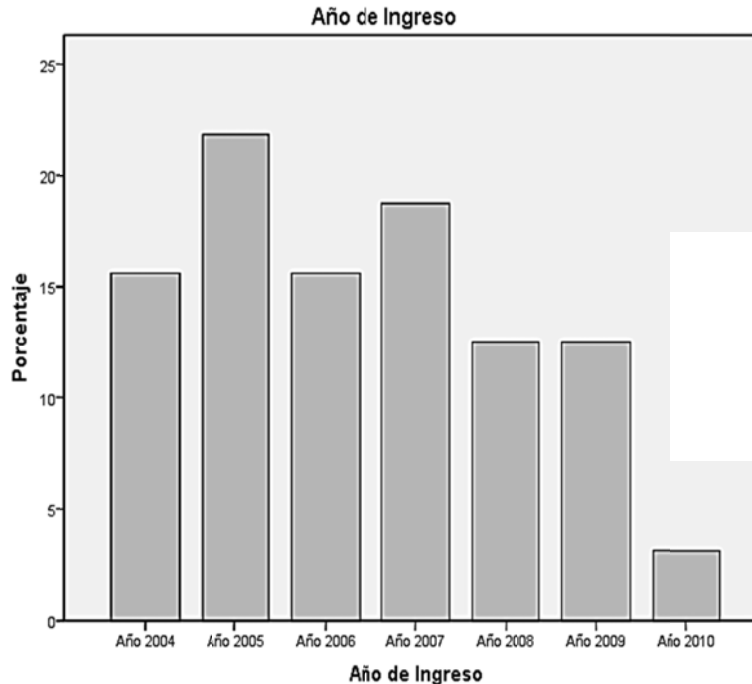


**Tabla 5.1.2:** Año de ingreso de los pacientes del grupo de estudio durante el año 2004 al 2010.

Año de ingreso		Variable	Género		Total
			Mujer	Hombre	
Año de Ingreso	2004	N (%)	3 (18.8)	2 (12.5)	5 (15.6)
	2005		4 (25.0)	3 (18.8)	7 (21.9)
	2006		1(6.3)	4 (25.0)	5 (15.6)
	2007		2 (12.5)	4 (25.0)	6 (18.8)
	2008		2(12.5)	2 (12.5)	4 (12.5)
	2009		3 (18.8)	1 (6.3)	4 (12.5)
	2010		1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)
Total			16(100)	16(100)	32(100)
		Valor de P			NS

Para el año 2005 se registró el mayor número de ingresos al instituto de pacientes con LPA fue el año de mayor número de ingresos al instituto (7/32) que fue el 21.9% de pacientes del de género masculino (4/32) 25% del total de pacientes incluidos este periodo de tiempo, y para el género masculino fueron los años 2006 y 2007 (4/32 respectivamente) que correspondió al 25%, del total de pacientes incluidos en el estudio, el 21.9% (7/32) independientemente del género, ingreso en el año 2005.(tabla 5.1.2) fig 5.2

Figura 5.2: Número de pacientes con leucemia promielocítica de acuerdo al año de ingreso al INCan durante el año 2004 al 2010.





**Tabla 5.2** Características demográficas de los pacientes con LPA diagnosticados y tratados en el INCan durante el año 2004 al 2010

<b>Grupos de edad</b>					
<b>Variable</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>% válido</b>	<b>% acumulado</b>
Válidos	16-24 años	10	31.3	31.3	31.3
	25-44 años	12	37.5	37.5	68.8
	45-64 años	10	31.3	31.3	100.0
<b>Grupos de nivel socioeconómico</b>					
Válidos	NS 1-3	31	96.9	96.9	96.9
	NS 4-6	1	3.1	3.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Procedencia (estados de la república)</b>					
Válidos	Chiapas	1	3.1	3.1	3.1
	D.F	8	25.0	25.0	28.1
	Guanajuato	4	12.5	12.5	40.6
	Guerrero	2	6.3	6.3	46.9
	Hidalgo	1	3.1	3.1	50.0
	Edo. Mex.	8	25.0	25.0	75.0
	Morelos	1	3.1	3.1	78.1
	Oaxaca	2	6.3	6.3	84.4
	Querétaro	2	6.3	6.3	90.6
	Sinaloa	1	3.1	3.1	93.8
	Sonora	1	3.1	3.1	96.9
	Veracruz	1	3.1	3.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Hospital de procedencia al diagnóstico</b>					
Válidos	HGM	2	6.3	6.3	6.3
	H. Gea González	2	6.3	6.3	12.5
	Hospital Juárez	1	3.1	3.1	15.6
	INCan	8	25.0	25.0	40.6
	SEDENA	1	3.1	3.1	43.8
	Hospital Privado	13	40.6	40.6	84.4
	Hospitales SS	3	9.4	9.4	93.8
	H. Extranjeros	2	6.3	6.3	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Institución pública o privada al diagnóstico</b>					
Válidos	INCan	8	25.0	25.0	25.0
	Hospital Privado	13	40.6	40.6	65.6
	Hospital Público	9	28.1	28.1	93.8
	H. Extranjero	2	6.3	6.3	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

NS=Nivel socioeconómico, DF= Distrito federal, Edo. Mex= Estado de México, HGM=Hospital General de México, INCan= Instituto nacional de cancerología "México", SEDENA=Secretaría de la defensa Nacional, SS= Secretaría de salud; H= Hospital.

La mayoría de pacientes son adultos jóvenes que tiene entre 25 y 44 años de edad (37.5%), el 31.3% entre 16 y 24 años y el 31.3% entre 45-64 años, no se incluyen en el estudio a pacientes menores de 15 años (figura , tabla 5.2.1).

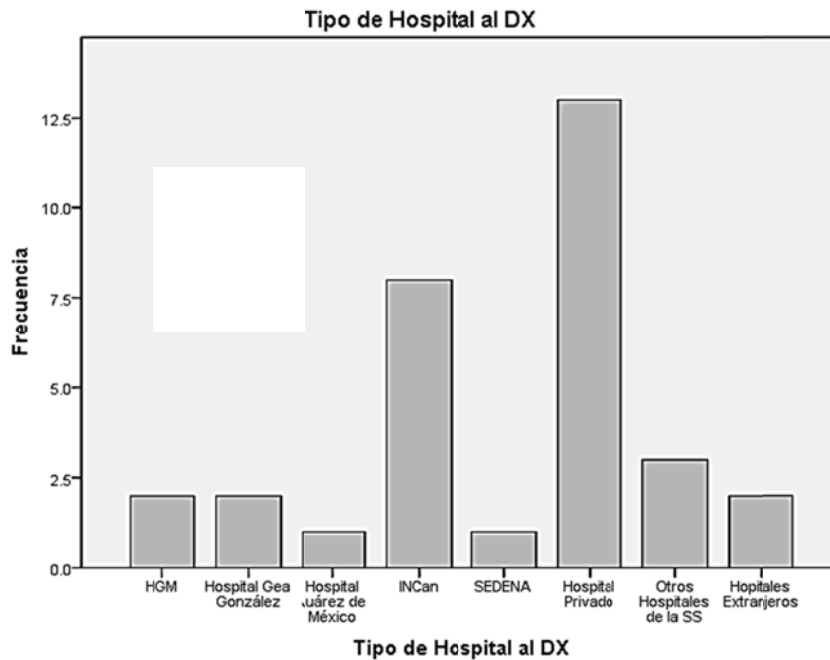
Respecto al nivel socioeconómico el 96.9% (31/32) se encontró en el nivel 1 a 3 de acuerdo al tabulador de costos del hospital y el restante 3.1% (1/32) de los pacientes se ubicó en entre los niveles 4 a 6.

Fueron 12/31 estados y un distrito de la republica de donde acudieron los pacientes referidos al instituto, la procedencia de la mayoría de los pacientes correspondió al Estado de México 8/32 pacientes (25%) y el distrito federal 8/32 pacientes (25%) respectivamente. (Tabla 5.2)

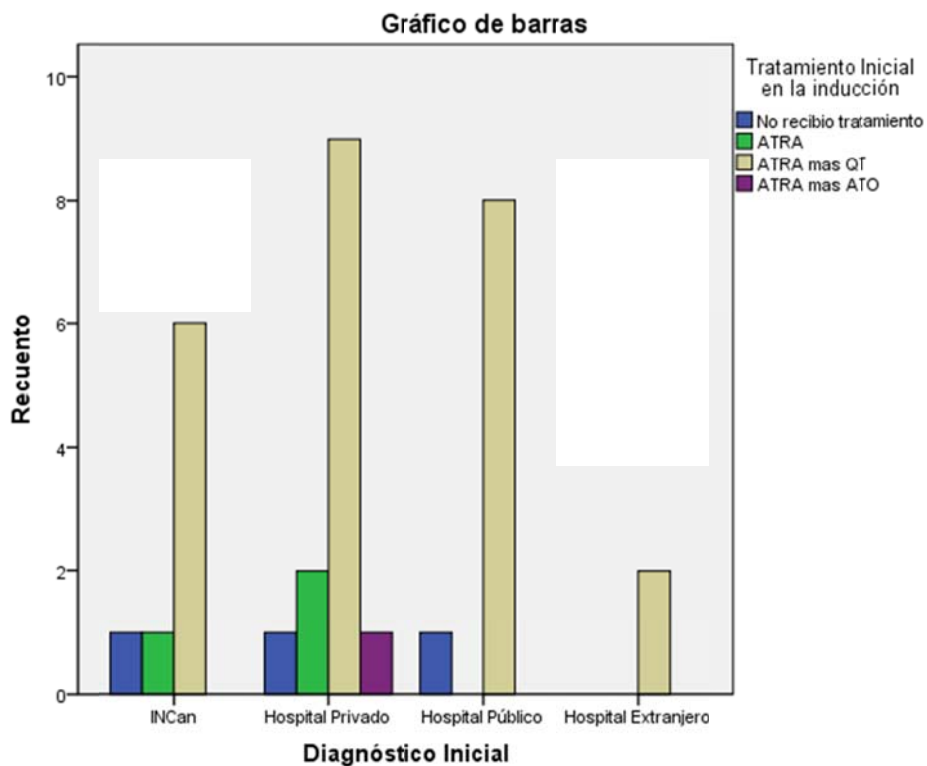
En lo que se refiere a la institución de salud de procedencia de los pacientes incluidos en el estudio, no importando sí ingresaron para continuar tratamiento; y los pacientes diagnosticados en el instituto.

El 40.6% (13/32) de los pacientes acudieron referidos de una institución privada, el 28.1%(9/32) de otros hospitales públicos del país, 25% (8/32) fueron diagnosticados y tratados en el INCan y finalmente el 6.3%(2/32) de los pacientes provienen del extranjero (Hospital de Parkland Dallas y WakeMed Health Hospitals in EUA) (Fig 5.3)

**Figura 5.2** Tipo de hospital de procedencia al momento del diagnóstico de LPA



**Figura 5.3** Tratamiento recibido al momento del diagnóstico de acuerdo al tipo de hospital de procedencia



### CARACTERISTICAS CLINICAS

Al ingreso al instituto 68.8% (22/32), 62.5% (20/32) y 46.9% de los pacientes presentaron normotensión, normocardia y normopnea respectivamente; Se evaluó el índice de masa corporal al diagnóstico, tuvieron índice de masa corporal normal o sobrepeso el 71.8% (25/32), El 21.9% (7/32) tuvo obesidad grado I y II, mientras que ningún paciente tuvo obesidad grado III u obesidad mórbida. (Tabla 5.3.1)

**Tabla 5.3** Datos clínicos de los pacientes con Leucemia Promielocítica diagnosticados y tratados en el INCan durante el año 2004 al 2010.

Variable	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
<b>Tensión arterial</b>				
Válidos	Hipotensión	5	15.6	15.6
	Normotensión	22	68.8	84.4
	Hipertensión	5	15.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0
<b>Frecuencia cardiaca</b>				
Válidos	Bradicardia	3	9.4	9.4
	Normocardia	20	62.5	71.9
	Taquicardia	9	28.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0
<b>Frecuencia Respiratoria</b>				

Válidos	Bradipnea	2	6.3	6.3	6.3
	Normopnea	15	46.9	46.9	53.1
	Taquipnea	15	46.9	46.9	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Índice de masa corporal por grupos</b>					
Válidos	Normal y sobrepeso	25	78.1	78.1	78.1
	Obesidad grado I y II	7	21.9	21.9	100.0
	Obesidad mórbida y III	0.0	0.0	0.0	0.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Status performans por grupos</b>					
Válidos	ECOG 0	11	34.4	34.4	34.4
	ECOG I y II	11	34.4	34.4	68.8
	ECOG III y IV	10	31.3	31.3	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Escala de Karnofsky</b>					
Válidos	< 50%	4	12.5	12.5	12.5
	50-70%	11	34.4	34.4	46.9
	80-100%	17	53.1	53.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Tipo de leucemia promielocítica</b>					
Válidos	Clásica	26	81.3	81.3	81.3
	Variante	3	9.4	9.4	90.6
	Otra tipo de LAM	3	9.4	9.4	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Coagulación Intravascular diseminada</b>					
Válidos	CID	13	40.6	40.6	40.6
	No CID	19	59.4	59.4	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Síndrome de diferenciación celular</b>					
Válidos	Síndrome de ATRA	12	37.5	37.5	37.5
	No síndrome de ATRA	20	62.5	62.5	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Otros diagnósticos no hematológicos</b>					
Válidos	Aparentemente sanos	17	53.1	53.1	53.1
	Endocrinológicos(DM2)	2	6.3	6.3	59.4
	HAS	1	3.1	3.1	62.5
	Cardiológicos (ICC)	3	9.4	9.4	71.9
	Neurológicos (CCTCG)	2	6.3	6.3	78.1
	Digestivos (Hígado)	1	3.1	3.1	81.3
	Antecedentes Qxs	5	15.6	15.6	96.9
	Neoplásicos	1	3.1	3.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
Abreviaciones: ECOG=Status performans, LAM= Leucemia mieloide Aguda, CID= Coagulación intravascular diseminada, ATRA= Acido trans-retinoico; DM2=Diabetes mellitus tipo 2; HAS= hipertensión arterial sistémica, ICC= Insuficiencia cardiaca, CCTCG= crisis convulsivas tónico- clónico generalizadas, Qxs=Quirúrgicos					

En cuanto al ECOG el 34.4% (11/32) correspondió al ECOG 0, y en el mismo porcentaje 34.4% (11/32) para ECOG I y II, para ECOG III y IV fueron 31.3% (10/32). En cuanto a la escala de Karnofsky el 53.1% (17/32) se encontró entre el 80-100%, y el 12% (4/32) con un Karnofsky >50%.

El 81.3% de los pacientes, fueron diagnosticados como LPA clásica, 3 pacientes tuvieron morfología hipogranular (LPA variante), El 9.38% (3/32) de los pacientes evaluados fueron diagnosticados inicialmente con un tipo morfológico diferente a LPA, pero el diagnóstico

confirmatorio se realizó al día siguiente (clase de morfología) y se confirmó con inmunofenotipo en el caso de (2/32) diagnosticados de novo en el Instituto y en un paciente que fue tratado como leucemia mieloide aguda M-2 de la FAB en otra institución y posterior a su ingreso al instituto se diagnóstica como LPA clásica.

En un 40.6% de los pacientes evaluados tuvieron CID, en un 13.4% sospecha de CID, y en el 36% estuvo ausente. El síndrome de diferenciación por ATRA se presentó en 37.5%(12/32) de los evaluados con las manifestaciones clínicas características; los pacientes fueron manejados con dexametasona 10mg IV cada 12h durante 3 días consecutivos y tratamiento específico de acuerdo a las complicaciones relacionadas.

Solamente un paciente el 3.1%, presento de forma concomitante CID y Síndrome de ATRA, es importante mencionar que el 53.1% de los pacientes (17/32) se encontraron aparentemente sanos antes del diagnóstico de LPA, 15.6% (5/32) tenían antecedentes quirúrgicos, 9.4% (3/32) se encontró antecedentes de insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica y pericarditis aguda.

En el 6.3% (2/32) de los pacientes existen antecedentes neurológicos (epilepsia). El 3.1% de los pacientes (1/32), una paciente tuvo adenocarcinoma mamario en 1993, tratado con quimioterapia y radioterapia inicialmente, pero fue recurrente a pulmón, por lo que recibió tratamiento paliativo nelvirabine hasta 2005 (Tabla 5.3).

**Tabla 5.3.1.** Síntomas y signos principales de los pacientes con LPA diagnosticados y tratados en el INCan durante el año 2004 al 2010. (Síndrome anémico)

Variable	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
<b>Síndrome Anémico</b>				
<b>Disnea de esfuerzo</b>				
Válidos	Ausente	15	46.9	46.9
	Presente	17	53.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0
<b>Palidez de tegumentos</b>				
Válidos	Ausente	14	43.8	43.8
	Presente	18	56.3	100.0
	Total	32	100.0	100.0
<b>Cefalea holocraneana</b>				
Válidos	Ausente	24	75.0	75.0
	Presente	8	25.0	100.0
	Total	32	100.0	100.0
<b>Palpitaciones</b>				
Válidos	Ausente	17	53.1	53.1
	Presente	15	46.9	100.0
	Total	32	100.0	100.0

<b>Angor hemodinámico</b>					
Válidos	Ausente	28	87.5	87.5	87.5
	Presente	4	12.5	12.5	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Soplo cardiaco</b>					
Válidos	Ausente	24	75.0	75.0	75.0
	Presente	8	25.0	25.0	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Fatiga y debilidad</b>					
Válidos	Ausente	19	59.4	59.4	59.4
	Presente	13	40.6	40.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

Dentro de las características clínicas de los pacientes a su ingreso al instituto, en lo que respecta a síndrome anémico encontramos que el signo/síntoma más frecuente fue palidez de mucosas y tegumentos en un 56.3% (18/32), disnea de esfuerzo en un 53.1 (17/32), Presentaron palpitaciones el 46.9% (15/32) y malestar general caracterizado por fatiga y debilidad en 4.6% (13/32). Tabla 5.3.1

**Tabla 5.3.2** Síntomas y signos principales de los pacientes con LPA diagnosticados y tratados en el INCan durante el año 2004 al 2010. (Hemorragíparo).

Variable		Frecuencia	%	% válido	% acumulado
<b>Síndrome Hemorragíparo</b>					
<b>Petequias</b>					
Válidos	Ausente	21	65.6	65.6	65.6
	Presente	11	34.4	34.4	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Equimosis</b>					
Válidos	Ausente	18	56.3	56.3	56.3
	Presente	14	43.8	43.8	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Gingivorragias</b>					
Válidos	Ausente	19	59.4	59.4	59.4
	Presente	13	40.6	40.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Sangrado Transvaginal</b>					
Válidos	Ausente	27	84.4	84.4	84.4
	Presente	5	15.6	15.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Hemorragia digestiva</b>					
Válidos	Ausente	26	81.3	81.3	81.3
	Presente	6	18.8	18.8	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Hematuria</b>					
Válidos	Ausente	29	90.6	90.6	90.6
	Presente	3	9.4	9.4	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Hemorragia muco-cutánea</b>					
Válidos	Ausente	23	71.9	71.9	71.9
	Presente	9	28.1	28.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

<b>Hemorragia ocular</b>					
Válidos	Ausente	27	84.4	84.4	84.4
	Presente	5	15.6	15.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Epistaxis</b>					
Válidos	Ausente	23	71.9	71.9	71.9
	Presente	9	28.1	28.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Hemorragia pulmonar</b>					
Válidos	Ausente	28	87.5	87.5	87.5
	Presente	4	12.5	12.5	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Hematomas</b>					
Válidos	Ausente	27	84.4	84.4	84.4
	Presente	5	15.6	15.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

En cuanto a la presencia de hemorragia mayor al diagnóstico, encontramos lo siguiente: Hemorragia intracraneal 6.3% (2/32), Hemorragia pulmonar 12.5% (4/32), hematuria 9.4% (3/32), hemorragia de origen ginecológico; sangrado transvaginal 15.6% (5/32), hemorragia gastrointestinal 18.8% (6/32). Los datos clínicos de hemorragia menor encontrados en el grupo de estudio son los siguientes; Un 43.8% (14/32) de los pacientes presento equimosis de predominio en miembros inferiores, gingivorragias en 40.6% (13/32) y epistaxis en 28.1% (9/32) (Tabla 5.3.2)

**Tabla 5.3.3** Síndromes clínicos y datos relacionados con LPA en el grupo de estudio al momento del diagnóstico.

Variable		Frecuencia	%	% válido	% acumulado
<b>Síndrome Anémico</b>					
Válidos	Presente	22	68.8	68.8	68.8
	Ausente	10	31.3	31.3	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Síndrome hemorrágico</b>					
Válidos	Presente	24	75.0	75.0	75.0
	Ausente	8	25.0	25.0	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Síndrome febril</b>					
Válidos	Presente	9	28.1	28.1	28.1
	Ausente	23	71.9	71.9	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Hepatomegalia</b>					
Válidos	Presente	6	18.8	18.8	18.8
	Ausente	26	81.3	81.3	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Esplenomegalia</b>					
Válidos	Presente	3	9.4	9.4	9.4
	Ausente	29	90.6	90.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Adenopatías</b>					

Válidos	Presente	6	18.8	18.8	18.8
	Ausente	26	81.3	81.3	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Adenopatías por segmentos corporales</b>					
Válidos	Ausentes	26	81.3	81.3	81.3
	1 segmento	3	9.4	9.4	90.6
	2 segmentos	3	9.4	9.4	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

El 68% de los pacientes evaluados tuvieron síndrome anémico al momento del diagnóstico (22/32), mientras que 28.1% (9/32) presentó datos de bacteriemia y fiebre; El 75% (24/32) tuvo síndrome hemorrágico.

De los hallazgos clínicos de importancia en la exploración física encontramos que el 18.8% (6/32) presentó hepatomegalia, esplenomegalia 9.4% (3/32) y por último adenopatías en un 18.8% (6/32) y en el 9.4% de los pacientes con adenopatías se encontraron en 1 y 2 segmentos corporales. Tabla 5.3.3

**Tabla 5.3.4** Síndromes clínicos y datos relacionados con LPA en el grupo de estudio al momento del diagnóstico, por grupos de tratamiento.

Variables		N (%), Valor de P	Tratamiento Inicial en la inducción				Total
			No TX	ATRA	ATRA + QT	ATRA + ATO	
<b>Síndrome Anémico</b>	Presente	N (%)	3 (100)	2 (66.7)	17 (68)	0 (0.0)	22 (68.8)
	Ausente		0 (0.0)	1 (33.3)	8 (32)	1 (100)	10 (31.3)
	Total		3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
<b>Síndrome Hemorrágico</b>	Presente	N (%)	3 (100)	3 (100)	17 (68)	1 (100)	24 (75)
	Ausente		0 (0.0)	0 (0.0)	8 (32)	0 (0.0)	8 (25)
	Total		3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
<b>Síndrome Febril</b>	Presente	N (%)	2 (66.7)	0 (0.0)	7 (28)	0 (0.0)	9 (28.1)
	Ausente		1 (33.3)	3 (100)	18 (72)	1 (100)	23 (71.9)
	Total		3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
<b>Hepatomegalia</b>	Presente	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (16)	0 (0.0)	6 (18.8)
	Ausente		2 (66.7)	2 (66.7)	21 (84)	1 (100)	26 (81.3)
	Total		3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
<b>Esplenomegalia</b>	Presente	N (%)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (8)	0 (0.0)	3 (9.4)
	Ausente		2 (66.7)	3 (100)	23 (92)	1 (100)	29 (90.6)
	Total		3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
<b>Adenopatías</b>	Presente	N (%)	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (16)	1 (100)	6 (18.8)
	Ausente		3 (100)	2 (66.7)	21 (84)	0 (0.0)	26 (81.3)



Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
<b>Adenopatías generalizadas</b>	Ausentes	N (%)	3 (100)	2 (66.7)	21 (84)	0 (0.0)	26 (81.3)
	Un segmento		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (100)	3 (9.4)
	Dos segmentos		0 (0.0)	1 (33.3)	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
N=Número de pacientes; (I)= Intervalo; No TX= No recibió tratamiento; ATRA: ácido transretinoico, ATRA + QT= Acido transretinoico mas quimioterapia convencional; ATRA + ATO= Acido transretinoico mas trióxido de arsénico.							

El mayor número de pacientes que presentaron síndrome anémico fueron los pacientes del grupo de tratamiento ATRA+QT en un 68% (17/32), así como en el 100% (3/3) de los pacientes de grupo de pacientes que no recibió tratamiento. Fueron el 68.8% (22/32), un total de pacientes que presento síndrome anémico.

El 75% del total de pacientes del estudio (24/32) presentaron síndrome hemoragíparo, para los grupos únicamente ATRA y no recibió tratamiento fue del 100% (3/3) para cada grupo respectivamente.

Para el síndrome febril el 28.1% (9/32), hepatomegalia 18.8% (6/32), esplenomegalia 9.4% (3/32), y para la presencia de adenopatías se encontró que el 81.3 % (26/32), sobretodo en el grupo de tratamiento ATRA+QT con un 84% de total de pacientes de este grupo. (21/25) (Tabla 5.3.4)

## DATOS DE LABORATORIO, GABINETE Y ESTUDIO MOLECULAR

No a todos los pacientes se les realizo estudios de citogenética y bilogía molecular ya que el 33.33 de los pacientes tuvieron muerte temprana incluso antes del inicio de la quimioterapia de inducción a la remisión, sin embargo los estudios séricos iniciales para poder clasificarlos e iniciar tratamiento se les realizo a todos los pacientes incluyendo estudios de gabinete.

Las características hematológicas y bioquímicas de los pacientes al momento del diagnóstico se muestran en las tablas 5.4.1 y 5.4.2

**5.4.1. Parámetros hematológicos y bioquímicas al momento del diagnóstico de los pacientes con LPA del INCan durante 2004-2010**

Estudios de laboratorio iniciales (Citometría Hemática)					
Variable	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media
Leucocitos (x 10 <sup>9</sup> /L)	32	63.200	.500	63.700	32100
Hemoglobina (g/dL)	32	14.3	2.7	17.0	9.575
Hematocrito (42-47%)	32	42.3	7.6	49.9	27.978
VCM ( 83-100 ft)	32	34.3	70.7	105.0	92.328
ADE (11.4 -14.4%)	32	12.0	12.5	24.5	15.984
HCM ( 28-32 pg)	32	13.7	23.2	36.9	33.575
Linfocitos 18-45%	32	58.1	.6	58.7	27.984
Monocitos 3-10%	32	63.5	.0	63.5	9.031
Eosinófilos 1-4%	32	63.5	.0	63.5	9.031
Neutrófilos 40-85%	32	81.2	.2	81.4	27.697
Metamielocitos 1-2%	32	12.0	.0	12.0	3.978
Promielocitos <1 %	32	70.0	.0	70.0	16.309
Blastos 0%	32	63.0	.0	63.0	3.800
Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	32	359000	2000	361000	181500
N válido	32				

Abreviaciones: **Valores normales de referencia laboratorio del instituto Nacional de Cancerología "México"**: El valor del hematocrito varía dependiendo del género, VGM=Volumen globular medio , ADE= ancho de distribución eritrocitaria, HCM=Concentración media de hemoglobina,

Los resultados de laboratorio iniciales, al ingreso al instituto los pacientes encontramos que la media del recuento total de leucocitos fue 32100 x 10<sup>9</sup>/L (.500 – 6370).

La media de hemoglobina fue de 9.6 mg/dl (2.7- 17), con un media de hematocrito de 27.98% (7.6 – 49.9), con una media del recuento de blastos en la biometría inicial de 3.8% (0.0-63), así mismo la cuenta plaquetaria fue de 181,500 (2000- 361000), y en base a estos resultados se pudo establecer el riesgo de la enfermedad.

**Tabla 5.4.2** Estudios de laboratorio complementarios de grupo de pacientes en estudio

Estudios de laboratorio iniciales (Coagulación y funcionamiento hepático)					
Variable	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media
Tiempo de protrombina (TP) seg.	32	22.6	6.4	29.0	14.991
Tiempo parcial de tromboplastina (TTPa) seg.	32	27.3	12.3	39.6	26.856
Relación normalizada Internacional (INR)	32	2.5	.9	3.4	1.348
Fibrinógeno (FNG)	32	531	43	574	250.02
Dímero D (D-D) ng/mL	32	7458	198	7656	1638.25
Bilirrubina total (BT) mg/dL	32	1.3	.5	1.8	1.011
Aspartato aminotransferasa (AST) U/L	32	270	15	285	51.31
Alanina aminotransferasa (ALT) U/L	32	178	12	190	48.84
Albumina sérica mg/dL	32	2.9	1.7	4.6	3.564
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	32	3034	98	3132	354.66
Creatinina Sérica mg/dL	32	2.5	.5	3.0	1.75
N válido	32				

**Valores normales de referencia laboratorio del instituto Nacional de Cancerología "México"**: TP de 11.5- 13.5 segundos, TTPa: 25-34 segundos, INR: 1.2, FNG: 150-450mg%, Dímero D: < 500 ng/mL, BT: 1.2 mg/dL, Albumina sérica:

En lo que se refiere a la coagulación de los pacientes n=32, la media del tiempo de protrombina (TP) fue de 15 segundos (6.4 -29), para el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) fue de 26.86 segundos (12.3 – 39.6), Fibrinógeno (FNG) media de 250 (43 -574), Dímero D (DD, la media fue de 1638 (198-7656). De los resultado de otros estudios para apoyar o descartar comorbilidad asociada al momento de diagnóstico tenemos que la media de creatinina fue de 1.75 (0.5-3.0). En el 33.3% de los pacientes (1/32) se identificó insuficiencia renal aguda prerrenal, que respondió al tratamiento con cristaloides y coloides, con recuperación de la tasa de filtrado glomerular a las 72h. (Tabla 5.4.2)

#### 5.4.3 Estudios de gabinete y estudios especiales al momento del diagnóstico de los pacientes con LPA del INCan durante 2004-2010; por grupo de tratamiento.

Variable		No; (%), mediana (I)	Tratamiento Inicial en la inducción				Total
			No TX	ATRA	ATRA + QT	ATRA + ATO	
<b>Inmunofenotipo</b>							
Marcador CD34	Positivo	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	13 (52)	0 (0.0)	15 (46.9)
	Negativo		2 (66.7)	2 (66.7)	12 (48)	1 (100)	17 (53.1)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
Marcador HLA-DR	Positivo	N (%)	1(33.3)	1(33.3)	7 (28)	0 (0.0)	9 ( 28.1)
	Negativo		2 (66.7)	2 (66.7)	18 (72)	1 (100)	23 (71.9)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
Marcador CD33	Positivo	N (%)	2 (66.7)	3 (100)	15 (60)	1 (100)	21 (65.6)
	Negativo		1 (33.3)	0 (0.0)	10 (40)	0 (0.0)	11 (34.4)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
Marcador CD13	Positivo	N (%)	1 (33.3)	0 (0.0)	19 (76)	1 (100)	21 (65.6)
	Negativo		2 (66.7)	3 (100)	6 (24)	0 (0.0)	11 (34.4)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
Marcador CD2	Positivo	N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	1 (3.1)
	Negativo		3 (100)	2 (66.7)	25 (100)	0 (0.0)	31 (96.9)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
Marcador CD56	Positivo	N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
	Negativo		3 (100)	3 (100)	23 (92)	1 (100)	30 (93.8)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
Marcador CD117	Positivo	N (%)	2 (66.7)	3 (100)	22 (88)	1 (100)	28 (87.5)
	Negativo		1 (33.3)	0 (0.0)	3 (12)	0 (0.0)	4 (12.5)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
Inmunofenotipo	Se realizo	N (%)	1 (33.3)	3 (100)	19 (76)	1 (100)	25 ( 78.1)
	No se realizo		2 (66.7)	0 (0.0)	6 ( 24)	0 (0.0)	7 (21.9)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS

N=Número de pacientes; (I)= Intervalo; No TX= No recibió tratamiento; ATRA: ácido transretinoico, ATRA + QT= Acido transretinoico mas quimioterapia convencional; ATRA + ATO= Acido transretinoico mas trióxido de arsénico.

En lo que respecta a la inmunotipificación de los pacientes por grupo de tratamiento, en el instituto se realiza un inmunofenotipo inicial para identificar ambos linajes B y T por lo tanto se comparten marcadores, y dependiendo de las posibilidades diagnósticas se corren todos los marcadores, en el caso de los pacientes de nuestro estudio encontramos que: Para el grupo de pacientes que no recibió tratamiento por muerte temprana el inmunofenotipo predominante fue CD33, CD117, CD13 y HLA-DR, respectivamente en orden de frecuencia de aparición por paciente. Tabla 5.4.3

En el grupo de tratamiento que recibió únicamente ATRA, el inmunofenotipo predominante fue CD33, CD117, CD13, CD34, mientras que para el grupo de tratamiento ATRA+QT se caracterizó por CD117, CD13, CD33, CD34, HLA-DR, en este grupo de tratamiento el 8.0% (2/25) de los pacientes tuvo positividad para el antígeno CD56 en un bajo porcentaje, considerado de mal pronóstico.

Para el grupo de pacientes que recibió ATRA+ATO se reportó positividad para CD33, CD13 CD117 y para CD2, este último antígeno ha sido asociado a LPA variante, como es el caso de este estudio de prevalencia.

En aproximadamente 46.9% (15/32) de los pacientes se encontró positividad para el antígeno CD34 que a pesar de que CD34 es negativa en la mayoría de casos, se ha informado que la expresión de CD34 se ha reportado asociado con hiperleucocitosis en el 8.0% (2/25) de los pacientes del grupo de tratamiento ATRA+QT, también está asociado a morfología microgranular y/o el tipo S de PML/RAR $\alpha$ . (Tabla 5.4.3)

#### 5.4.4 Estudio de citogenética, Inmunofenotipo y de gabinete del grupo de estudio al momento del diagnóstico por grupo de tratamiento.

Variable		No; (%), Valor de p	Tratamiento Inicial en la inducción				Total
			No TX	ATRA	ATRA + QT	ATRA + ATO	
<b>Estudio de citogenética</b>							
<b>FISH (hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia) en medula ósea</b>							
15q22(PMLx2)17q21(RAR $\alpha$ x2)	Presente	N (%)	1 (33.3)	3 (100)	20 (80)	0 (0.0)	24 (75.0)
	Ausente		2 (66.7)	0 (0.0)	5 (20)	1 (100)	8 ( 25)
Total	3 (100)		3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)	
		Valor de P					NS
<b>Cariotipo</b>							
(11q23)	Presente	N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.0)	1(100)	2(6.3)
	Ausente		3 (100)	3 (100)	24 (88.0)	0 (0.0)	30 (93.7 )
Total	3 (100)		3 (100)	25 (100)	1(100)	32 (100)	
		Valor de P					NS
Del cr 7	Presente	N (%)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 ( 8.0 )	0 (0.0)	3 (9.4)
	Ausente		2 (66.7)	3 (100)	23 (92.0)	1 (100)	29 ( 90.6)
Total	3 (100)		3 (100)	25(100)	1 (100)	32 (100)	

		Valor de P					NS
Del cr 13	Presente	N (%)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 ( 8.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
	Ausente		3 (100)	2 (66.7)	23 (92)	1 (100)	29 (90.6)
Total			3 (100)	3 (100)	25(100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
Del Cr 16	Presente	N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 ( 4.0)	0 (0.0)	1 ( 3.1)
	Ausente		3 (100)	3 (100)	24 (96)	1 (100)	31 ( 96.9)
Total			3 (100)	3 (100)	25(100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
Del Cr 20	Presente	N (%)	1 (33.3)	0 (0.0)	4 (16)	0 (0.0)	5 ( 15.7)
	Ausente		2 (66.7)	3 (100)	21(84)	1 (100)	27 ( 84.3)
Total			3 (100)	3 (100)	25(100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
Hiperdiploidia	Presente	N (%)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (8.0)	0 (0.0)	3 ( 9.4)
	Ausente		3 (100)	2 (66.7)	23 (92.0)	1 (100)	29 ( 90.6)
Total			3 (100)	3 (100)	25(100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
Normal	Presente	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	8 ( 32)	1 (100)	11 ( 34.4)
	Ausente		2 (66.7)	2 (66.7)	17(68)	0 (0.0)	21 (65.6)
Total			3 (100)	3 (100)	25(100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
Complejo	Presente	N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 ( 12)	0 (0.0)	3 (9.4)
	Ausente		3 (100)	3 (100)	22(88)	1 (100)	29 (90.6)
Total			3 (100)	3 (100)	25(100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
<b>Estudios de gabinete iniciales</b>							
Radiografía de tórax	Normal	N (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	11 (44)	0 (0.0)	14 (43.7)
	Neumonía		1 (33.3)	0 (0.0)	4 (16)	0 (0.0)	5 (15.6)
	Derrame pleural		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12)	0 (0.0)	3 (9.4)
	Infiltrado intersticial		0 (0.0)	1 (33.3)	1 (4.0)	1 (100)	3 (9.4)
	Hemorragia pulmonar		1 (33.3)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
	Otros Dx (ICC,TEP)		0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16)	0 (0.0)	4 ( 12.5)
Total		3 (100)	3 (100)	25(100)	1 (100)	32 (100)	
		Valor de P					NS
(FEVI)	Si realizado	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	12 (48)	0 (0.0)	14 (43.7)
	No realizado		2 (66.7)	2 (66.7)	13 (52)	1 (100)	18 (56.3)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
Abreviaciones: Del Cr= Delección del cromosoma; Dx: Diagnostico, ICC=Insuficiencia cardiaca, TEP= Tromboembolia pulmonar; FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Laboratorio de biología molecular del Instituto Nacional de Cancerología "México". El rango de referencia del testigo normal es hasta 6% para el gen de fusión PML/RARA (nuc ish 15q22 (PML x2), 17q21 (RARA x 2) (PML con RARA x 1). en células de médula ósea, el análisis en interfase por <b>hibridación in situ con fluorescencia (FISH)</b> se hizo utilizando las siguientes sondas: Cóctel de sondas para la detección de la translocación de <b>PML/RARA</b> . Sonda de secuencia única PML gene locus (15q22) espectro naranja Sonda de secuencia única RARA gene locus (17q21) espectro verde.							

De la población de pacientes en estudio se encontró el 9.4% (3/32) fueron diagnosticados con LPA variante o hipogranular, el 6.33% (2/32) que correspondió a 2 pacientes del grupo de tratamiento ATRA+ QT de inducción a la remisión, un paciente falleció por coagulación intravascular diseminada a los 15 días de estancia intrahospitalaria y el otro paciente falleció por complicaciones por pericarditis y choque cardiogénico a las 48h de estancia intrahospitalaria en la unidad de cuidados intensivos adultos.

El reporte del estudio de FISH en el caso de los pacientes con LPA variante fue positiva: Coctel de sondas para la detección de la traslocación ETO/AML 1 (*nuc ish 8q22 ETO X 2, 21q22 AML1 X 2, del 100%*).

En el estudio de FISH se analizaron en promedio 235.5 núcleos celulares (rango 161-310) de 24/32 pacientes (75%) a quienes se les pudo realizar el estudio, mientras que 8/32 pacientes (25%), no se realizó porque quedaron incluidos en el grupo de pacientes de muerte temprana.

Para la sonda de 15q22 (PMLx2)17q21 (RARax2) estuvo presente en 24/32 pacientes (75.0%) de los pacientes, en el grupo que recibió tratamiento con QT+ATRA estuvo presente en el 80% de los pacientes.

La traslocación (11;17) se identificó en el 9.4% (3/32), de los cuales un paciente recibió tratamiento inicial con ATRA en la inducción y otro no alcanzó a recibir tratamiento por fallecimiento, finalmente 3.33% (1/32) pacientes recibió FINCan tratamiento inicial con ATRA y en el instituto se le dio tratamiento con Trióxido de arsénico por recaída.

Cariotipo: El gen locus afectado 11q23 se identificó en el 9.4% (3/32), todos del grupo de tratamiento ATRA+QT, delección del cromosoma 13, delección del cromosoma 7, hiperdiploidia y cariotipo complejo (monosomía del cromosoma 4,6,16,18,12 y 20, hipodiploidía), se encontraron positivas en el 9.4% (3/32) respectivamente.

La delección del cromosoma 20 se encontró en el 15.7% (5/32), y cariotipo normal independientemente del género en 34.4% (11/32) (ver tabla 5.4.3)

En lo referente a los estudios de gabinete necesarios para la evaluación inicial se realizó la radiografía de tórax para descartar cualquier alteración, sobretodo procesos infecciosos en los pacientes neutrónicos, e infiltrados pulmonares en pacientes quienes inmediatamente se les inicio ATRA. En el 43.7% (14/32) se encontró la radiografía dentro de parámetros normales, el 15.6% (5/32) presento datos de neumonía, infiltrado intersticial difuso, derrame pleural y datos de probable hemorragia pulmonar en un 9.4% (3/32) respectivamente.

En 12.5% (5/32) se encontraron datos en relación a hipertensión arterial pulmonar, probable tromboembolia pulmonar y de fallo cardiaca.

El estudio de MUGA para valoración de la fracción del ventrículo izquierdo se solicitó de forma inicial a los pacientes que se encontraban en condiciones para el estudio porque algunos al momento del ingreso tenían posibilidades de fallecer, se hizo el estudio en el 43.7% (14/32), pero el 56.3 (18/32) no se les realizo, el 93.33 % (14/15) de los pacientes a quienes se les practico el estudio, tuvieron una FEVI mayor del 60%.

**Tiempo promedio entre el ingreso al instituto y el inicio del tratamiento: 2 días.**

El retardo en el inicio del tratamiento fue ocasional y dependió de la reserva farmacológica en el departamento del ácido transretinóico, sobre todo cuando el paciente ingreso en los días de fin de semana o días festivos, en el 75% (24/32) de los pacientes se inició inmediatamente, 15.6 % (5/32) lo iniciaron al día siguiente posterior a su ingreso y 12.5% (4/32) al tercer día, en 2 de estos últimos pacientes, habían sido diagnosticados como otro tipo de LAM fuera del instituto y posteriormente se confirma el diagnostico de LPA motivo que retraso parcialmente el inicio de ATRA.

**Antecedentes de neoplasias previas y otros padecimientos asociados:**

Solamente una pacientes con antecedente de adenocarcinoma de mama diagnosticado en 1993, tratada con quimioterapia y radioterapia, cuyo historial fue con recurrencia de la enfermedad en pulmón, por lo que recibe tratamiento paliativo con nelvirabine hasta 2005, ingresa al instituto por recaída de leucemia promielocítica y en la reinducción a la remisión fallece por choque séptico y sepsis, después de una supervivencia libre de enfermedad prolongada.

**Tabla: 5.5.1** Causas de mortalidad general del grupo de estudio al momento del diagnóstico y a lo largo del tiempo de seguimiento. Cohorte 2004-2010

Variable		Frecuencia	%	% válido	% acumulado
<b>Tipo de leucemia promielocítica</b>					
Valido	Clásica	26	81.3	81.3	81.3
	Variante	3	9.4	9.4	90.6
	Otra LAM	3	9.4	9.4	100.0
Total		32	100.0	100.0	
<b>Riesgo de la enfermedad</b>					
Valido	Bajo	12	37.5	37.5	37.5
	Intermedio	14	43.8	43.8	81.3
	Alto	6	18.8	18.8	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Tratamiento inicial (fuera del instituto o en el Instituto )</b>					
Valido	INCan	27	84.4	84.4	84.4
	FINCan	5	15.6	15.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Muerte temprana (&lt;30 días)</b>					
Valido	Presente	9	28.1	28.1	28.1
	Ausente	23	71.9	71.9	100.0
	Total	32	100.0	100.0	
<b>Causas de mortalidad</b>					
Valido	No muerto, no seg	19	59.4	59.4	59.4
	Toxicidad a QT	1	3.1	3.1	62.5
	Infección y sepsis	4	12.5	12.5	75.0
	CID y hemorragia	5	15.6	15.6	90.6
	Otras causas	3	9.4	9.4	100.0

Total	32	100.0	100.0
<b>Abreviaciones:</b> LAM= leucemia mieloide aguda, INCan= Instituto Nacional de Cancerología "México", FINCan= Fuera del = Instituto Nacional de Cancerología "México", no seg= perdida de seguimiento, QT= quimioterapia, CID= coagulación intravascular diseminada,			

Encontramos que el 81.3% (26/32) de los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados como LPA clásica, El 9.4% (3/32) fueron LPA variante, en el caso de otros tipos de LAM fueron clasificadas de acuerdo a los criterios morfológicos de la FAB de forma inicial como otro tipo de leucemia mieloide pero el diagnostico confirmatorio de LPA se hizo al día siguiente en sesión de morfología.

El riesgo de la enfermedad quedo de la siguiente forma: Riesgo bajo 37.5% (12/32), riesgo intermedio 43.8% (14/32), y riesgo alto 18.8% (6/32), Cabe menciona que algunos de los pacientes fueron tratados de forma inicial pre inducción o inducción a la remisión en otras instituciones tanto públicas como privadas y posteriormente ingresan al instituto para continuar manejo en la misma fase de tratamiento; y también se incluyen a pacientes que acudieron por recaída de la enfermedad pero que fueron tratados en otro momento en otras instituciones, 15.6% (5/32) ingresaron al instituto para seguimiento y/o recaída.

El 84.4% (27/32) fueron pacientes ingresados al instituto para diagnóstico, el 86% referidos del otras instituciones incluso del interior de la república.

El 28.1% (9/32) de los pacientes fallecieron dentro de los primeros 30 días del diagnóstico, cabe mencionar que del grupo de pacientes el 66.7% (2/3) murieron en las primeras 48h, del grupo que recibió solo ATRA 0.0% (0/3), para el grupo que recibió ATRA+QT el resultado fue del 21.9% (7/25), y el paciente que recibió ATRA+ATO (0.0) está vivo.

De la mortalidad global encontramos que 59.4% (19/32) del total de la población están vivos o son perdida de seguimiento, de las causas de muerte fue de la siguiente forma: CID y hemorragia 15.6% (5/32), infección, sepsis y choque séptico 12.5% (4/32), otras causas (IAM, choque cardiogénico, arritmias) 9.4% (3/32).



**Tabla: 5.5.2** Causas de mortalidad en el grupo de estudio con LPA al momento del diagnóstico por grupo de tratamiento. Cohorte 2004-2010

Variables			Número.	Tratamiento Inicial en la inducción				Total
				No TX	ATRA	ATRA + QT	ATRA + ATO	
Recaída de la enfermedad	No recaída	N (%)	3 (100)	3 (100)	20 (100)	0 (0.0)	26 (81.3)	
	1era		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12)	1 (100)	4 (12.5)	
	2da		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	
	3era.		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	
	Total		3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)	
Muerte Temprana (<30 días)	Presente	N (%)	2 (66.7)	0 (0.0)	7 (28)	0 (0.0)	9 (28.1)	
	Ausente		1 (33.3)	3 (100)	18 (72.0)	1 (100)	23 (71.9)	
	Total		3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)	
Causas de muerte	Vivo, pérdida de SG	N (%)	1 (33.3)	3 (100)	14 (56)	1 (100)	19 (59.4)	
	Toxicidad a QT		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	
	Infección y sepsis		1 (33.3)	0 (0.0)	3 (12)	0 (0.0)	4 (12.5)	
	CID y hemorragia		0 (0.0)	0 (0.0)	5 (20)	0 (0.0)	5 (15.6)	
	Otras causas		1 (33.3)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)	
Enfermedad mínima residual	Se hizo IFT	N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (100)	3 (9.4)	
	No se hizo IFT		3 (100)	3 (100)	23 (92.0)	0 (0.0)	29 (90.6)	
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)	
Profilaxis al SNC	Si profilaxis	N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16)	0 (0.0)	4 (12.5)	
	No profilaxis		3 (100)	3 (100)	21 (84)	1 (100)	28 (87.5)	
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)	

N=Número de pacientes; (I)= Intervalo; No TX= No recibió tratamiento; ATRA: ácido transretinoico, ATRA + QT= Acido transretinoico mas quimioterapia convencional; ATRA + ATO= Acido transretinoico mas trióxido de arsénico. IFT= Inmunofenotipo, SNC= sistema nervioso central

En el 81.3% de la población en estudio (26/32) se encontraron sin recaída, el 12.5% en primera recaída (4/32), un 3.1% (1/32) de los pacientes en segunda recaída y tercera recaída respectivamente, el total de pacientes en recaída incluidos en el estudio fueron el 18.8% (6/32)

La evaluación de enfermedad mínima residual (EMR) no se realizó en el 90.6% de los pacientes (29/32) posterior a la remisión completa, debido a que en el 28.1%(9/32) pacientes se fallecieron tempranamente, 18.8% (6/32) fueron identificados como recaída (independientemente del número) y 34.4% (11/32) estaban en seguimiento de por consulta externa en remisión completa años antes de la fecha inicial de cohorte del estudio, y aun no se realizaban EMR, y 9.4% (3/32) de los pacientes que fueron perdida de seguimiento.

Profilaxis al sistema nervioso central se realizó solamente en el 12.5% (4/32) de acuerdo a los criterios clínicos y de laboratorio de los pacientes para realizarse, los 4 pacientes correspondieron a pacientes del Grupo de ATRA + QT.

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

**Tabla 5.6.1** Evaluación de la respuesta obtenida por grupo de tratamiento en los pacientes con Diagnóstico de LPA.

Variable			Tratamiento Inicial en la inducción				Total
			No TX	ATRA	ATRA + QT	ATRA + ATO	
Tipo de LAP	Clásica	N (%)	2 (66.7)	3 (100)	20 (80)	1 (100)	26 (81.3)
	Variante		1 (33.3)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
	Otra LAM		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12)	0 (0.0)	3 (9.4)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
			Valor de P				NS
Riesgo de la enfermedad	Bajo	N (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	8 (32)	1 (100)	12 (37.5)
	Intermedio		1 (33.3)	1 (33.3)	12 (48)	0 (0.0)	14 (43.8)
	Alto		1 (33.3)	0 (0.0)	5 (20)	0 (0.0)	6 (18.8)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
			Valor de P				NS
Tratamiento inicial	INCan	N (%)	3 (100)	2 (66.7)	23 (92)	0 (0.0)	28 (87.5)
	FINCan		0 (0.0)	1 (33.3)	2 (8.0)	1 (100)	4 (12.5)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
			Valor de P				NS
Remisión completa	RC	N (%)	1 (33.3)	3 (100)	17 (68.0)	1 (100)	22 (68.0)
	No remisión		2 (66.7)	0 (0.0)	6 (24)	0 (0.0)	8 (25)
	2da. RC		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.33)
	3era. RC		0 (0.0)	0 (100)	1 (100)	0 (0.0)	1 (33.3)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
			Valor de P				NS
TCPH	Se hizo	N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No se hizo		3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
			Valor de P				NS

N=Número de pacientes; No TX= No recibió tratamiento; ATRA: ácido transretinoico, ATRA + QT= Acido transretinoico mas quimioterapia convencional; ATRA + ATO= Acido transretinoico mas trióxido de arsénico. LAM= leucemia mieloide aguda, INCan= Instituto Nacional de Cancerología "México. FINCan= Fuera del Instituto Nacional de Cancerología "México. RC= Remisión completa, 2da. RC= segunda remisión completa, 3era. RC= tercera remisión completa. TCPH= Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

En lo referente a la evaluación de la respuesta; Encontramos que el 33.3% (1/32) de los pacientes, el 100% (3/3), el 68% (17/25), y finalmente el 100% (1/1) de los grupos de tratamiento denominados como; No recibió tratamiento, únicamente ATRA, ATRA + QT y ATRA +ATO respectivamente, se encontraron en remisión completa al cohorte del estudio.

Del total de pacientes incluidos en la población de estudio n=32, el 25% (8/32) no alcanzaron remisión completa, 2 pacientes pertenecieron al grupo de no recibió tratamiento y 6 al grupo que recibió ATRA + QT.

### TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA.

Hasta la fecha de cohorte del estudio, no se había trasplantado aun a pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica en el instituto, el costo biológico relacionado al trasplante puede ser mayor que el beneficio obtenido en la supervivencia libre de enfermedad.

**Tabla.5.6.2.** Características generales de los pacientes respecto a la recaída de la enfermedad.

Variables		N (%)	Recaída de la enfermedad				Total
			1era. Recaída	No recaída	2da. recaída	3era. recaída	
<b>Género</b>	Mujer	N (%)	3 (75.0)	12 (46.2)	1 (100)	0 (0.0)	16 (50)
	Hombre		1 (25)	14 (53.8)	0 (0.0)	1 (100)	16 (50)
Total			4 (100)	26 (100)	1 (100)	1 (100)	32 (100)
<b>Grupos de edad (años)</b>	16-24	N (%)	1 (25)	7 (26.9)	1 (100)	1 (100)	10 (31.3)
	25-44		1 (25)	11 (42.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (37.5)
	45-64		2 (50)	8 (30.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (31.3)
Total			4 (100)	26 (100)	1 (100)	1 (100)	32 (100)
<b>Tipo de leucemia</b>	Clásica	N (%)	4 (100)	20 (76.9)	1 (100)	1 (100)	26 (81.3)
	Variante		0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
	Otra LAM		0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
Total			4 (100)	26 (100)	1 (100)	1(100)	32 (100)
<b>Riesgo</b>	Bajo	N (%)	2 (50)	10 (38.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (37.5)
	Intermedio		1 (25)	12 (46.2)	0 (0.0)	1 (100)	14 (43.8)
	Alto		1 (25)	4 (15.4)	1 (100)	0 (0.0)	6 (18.8)
Total			4 (100)	26 (100)	1 (100)	1 (100)	32 (100)
<b>TX Inicial inducción</b>	No TX	N (%)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
	Solo ATRA		0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
	ATRA + QT		3 (75)	20 (76.9)	1 (100)	1 (100)	25 (78.1)
	ATRA + ATO		1 (25)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
Total			4 (100)	26 (100)	1 (100)	1 (100)	32 (100)

No TX= No recibió tratamiento; ATRA: ácido transretinoico, ATRA + QT= Acido transretinoico mas quimioterapia convencional; ATRA + ATO= Acido transretinoico mas trióxido de arsénico, N(%) =Numero de pacientes(porcentaje)

Solamente el 3.13% de los pacientes (1/32), del género femenino fue tratada con trióxido de arsénico en el 2003 por recaída molecular con buena respuesta. Terminó mantenimiento con MTX/6MP en junio 2005, y desde entonces en remisión completa corroborada con biopsia de hueso, aspirado de medula ósea y FISH. También se determinó EMR por RT-PCR cuyo resultado fue negativo.

**Tabla 5.6.3.** Fase de tratamiento al cohorte del estudio y estado al último seguimiento por grupo de tratamiento cohorte LPA- INCan 2004-2010.

Variable		No; (%), Valor de P	Tratamiento Inicial en la inducción				Total
			No TX	ATRA	ATRA + QT	ATRA + ATO	
<b>Fase de tratamiento al cohorte de estudio</b>							
Tratamiento	IR	N (%)	2 (66.7)	0 (0.0)	8 (32)	0 (0.0)	10 (31.3)
	2da. IR		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	INTEN/CONSOL		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
	MTTO PROL.		0 (0.0)	3 (100)	7 (28)	0 (0.0)	10 (31.3)
	RC y VIG		1 (33.3)	0 (0.0)	7 (28)	1 (100)	9 (28.1)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
<b>Seguimiento del paciente</b>							
EUS	Vivo	N (%)	1 (33.3)	3 (100)	10 (40)	1 (100)	15 (46.9)
	Finado		2 (66.7)	0 (0.0)	11 (44)	0 (0.0)	13 (40.6)
	Se desconoce		0 (0.0)	0 (0.0)	4(16)	0 (0.0)	4 (12.5)
Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)	32 (100)
		Valor de P					NS
<b>Otros diagnósticos asociados</b>							
Diagnósticos no hematológicos	No otros Dx	N (%)	0 (0.0)	1 (0.0)	15 (60)	1 (100)	17 (53.1)
	Endocrinológicos		1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
	HAS		1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	Cardiacos	N (%)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
	Neurológicos		0 (0.0)	1 (33.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
	Digestivos.		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1(3.1)
	Ant. quirúrgicos		0 (0.0)	1 (33.3)	4 (16)	0 (0.0)	5 (15.6)
	Neoplásicos		0 (0.0)	0 (0.0)	1(4.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	Total			3 (100)	3 (100)	25 (100)	1 (100)
		Valor de P					NS

N=Número de pacientes; (I)= Intervalo; No TX= No recibió tratamiento; ATRA: ácido transretinoico, ATRA + QT= Acido transretinoico mas quimioterapia convencional; ATRA + ATO= Acido transretinoico mas trióxido de arsénico. IR= Inducción a la remisión, 2da. IR= segunda inducción a la remisión, inten/consol= intensificaciones/ consolidaciones, mtto prol= mantenimiento prolongado, RC y VG= remisión completa y vigilancia, seg: seguimiento, DX= diagnostico, HAS= hipertensión arterial sistémica, Ant. Antecedentes.

El 31.3% (10/32) de los pacientes se quedaron en inducción a la remisión incluye a pacientes con mortalidad temprana y pacientes con pérdida de seguimiento, el 3.1% (1/32) paciente del grupo de tratamiento ATRA + QT, fue el paciente con recibió segunda re inducción a la remisión, 6.3% (2/32) se encontraban en tratamiento con intensificación/consolidación del protocolo de tratamiento institucional, 31.3% de los pacientes en mantenimiento prolongado y el 28.1% (9/32) en seguimiento y vigilancia por consulta externa de hematología en remisión completa.

El 46.9% de los pacientes (15/32) se encontraron vivos al estado al último seguimiento, el 40.6% (13/32) se encontraron muertos al EUS y en el 12.5% (4/32) se desconoce su estado por perdida de seguimiento posterior a ser manejados en el instituto.

El destino o ubicación del pacientes posterior al su ingreso 34.4% (11/32) fueron ingresados a UCI-A, en el mismo porcentaje de pacientes se encuentra en seguimiento por la consulta externa, de estos 11 pacientes, 2 son referidos a su centro de atención de origen.

De las patologías no hematológicas asociadas se encontraron en el 46.9% (15/32) de la siguiente forma: antecedentes endocrinológicos y neurológicos 6.3% (2/32), cardiacos 9.4% (3/32), hipertensión arterial sistémica 3.1% (1/32), antecedentes quirúrgicos 15.6% (5/32), neoplásicos 3.1% (1/32).

**Tabla 5.6.4.** Estado al último seguimiento del grupo de pacientes con LPA- INCan al momento del cohorte del estudio.

Variable	No; (%), media	Tratamiento Inicial en la inducción				Total N = (32)
		No TX N = (3)	ATRA N = (3)	ATRA + QT N = (25)	ATRA + ATO N = (1)	Valor de P
Tiempo a la Remisión completa	(0.0 -13.71)	(8.28 -17.9)	(3.85- 18.7)	(0.0 – 5.0)	NS	
Media (semanas)	4.57	12.8	8.21	2.5	7.02	
Tiempo de progresión	(0.0 -0.0)	(0.0 -0.0)	(48 – 2043)	(0.0 – 1372)	NS	
Media (días)	0.0	0.0	1122	686	452	
Supervivencia libre de enfermedad	(0.0-106.1)	(80-287)	(0.85-282.42)	(0.0- 191.6)	NS	
Media ( semanas)	35.38	198.3	117.78	95.8	112	
Supervivencia libre de progresión	(0.2- 119.8)	(88.1-327.7)	(0.43-293.3)	(0.0-196)	NS	
Media (semanas)	47.98	221.41	93.77	98	115	
Supervivencia global (SG)	(0.14 – 120)	(88.3 – 328.2)	(0.42 – 451.7)	(0.0 -570.28)	NS	
Media (semanas)	48.05	221.7	112.32	285.1	167	

N=Número de pacientes; (I)= Intervalo; No TX= No recibió tratamiento; ATRA: ácido transretinoico, ATRA + QT= Acido transretinoico mas quimioterapia convencional; ATRA + ATO= Acido transretinoico mas trióxido de arsénico. LAM= leucemia mieloide aguda, INCan= Instituto Nacional de Cancerología "México. FINCan= Fuera del Instituto Nacional de Cancerología "México. RC= Remisión completa

#### *Tiempo a la remisión completa (TCR)*

De los pacientes que no alcanzaron a recibir tratamiento de quimioterapia por fallecimiento o pérdida de seguimiento (3/32), un paciente alcanzo la remisión completa 13.71 semanas y se pierde de la consulta externa. Del total de pacientes (25/32) del grupo de ATRA +QT, 6 pacientes se encuentran dentro del grupo de muerte temprana y por lo tanto no alcanzaron RC, (19/32) con una media de tiempo de 8.21 semanas (3.85- 18.7) para alcanzar la remisión completa. El paciente tratado con Trióxido de arsénico y ATRA alcanzó la remisión completa a las 5 semanas, posterior a la inducción. **La media en meses de la TPE fue de 1.75 meses**

#### *Tiempo de progresión de la enfermedad (TPE)*

Del total de pacientes del estudio el 81.25% (26/32), corresponde a pacientes sin recaída, el restante 18.75% (6/32) independientemente del grupo de tratamiento corresponde a pacientes en recaída (1era recaída, 2da y 3era); Pudo determinarse solamente en pacientes en recaída, no aplica para los pacientes fallecidos durante la inducción a la remisión, pérdida de seguimiento y pacientes vivos y en remisión, para el grupo que no recibió tratamiento y el grupo que solamente recibió ATRA no pudo determinarse el tiempo de progresión de la

enfermedad, pero para el grupo que recibió ATRA + QT (5/25) el tiempo de progresión de la enfermedad fue de 452 días (1122- 686). **La media en meses de la TPE fue de 15.06 meses ó 1.25 años.**

#### *Supervivencia libre de enfermedad (SLE)*

Se contemplaron a los pacientes desde la RC, hasta la pérdida de seguimiento, muerte o hasta el momento de la 1era recaída, sin embargo se incluyen a los pacientes en 2da y 3era. Recaída que ingresaron al INCan para recibir tratamiento de primera y segunda línea. Se estimó la SLE solamente de un paciente (1/3) del grupo de pacientes que no recibió tratamiento (3/32), que fue 53.07 semanas (0.0 - 106.14).

Del grupo de tratamiento tratado con ATRA la SLE en semanas fue de 198.3 (80- 287), para el grupo ATRA+QT (25/32) la SLE en quienes se les pudo estimar fue de 117.78 semanas (0.85- 282.42), donde se incluyó al 72% de pacientes del total de este grupo (18/25). Para el paciente del grupo ATRA +ATO la SLE fue de 95.8 semanas (0.0- 191.6).

**La media en meses de la SLE fue de 28 meses ó 2.33 años.**

#### *Supervivencia libre de progresión (SLP)*

Desde el inicio de tratamiento hasta la progresión, pérdida de seguimiento o muerte, en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento (3/32) únicamente 2/3 pacientes, 66.7% fallecieron en las primeras horas posterior al diagnóstico. En el grupo de pacientes, solo ATRA la media de SLP fue 221.41 semanas (88.1-327.7); Para el grupo de pacientes que recibió ATRA+QT fue de 93.77 semanas (0.43-293.3). **La media en meses de la SLP fue de 28.75 meses ó 3 años.**

#### *Tiempo de progresión de la enfermedad (TPE)*

Para (el tiempo de progresión de la enfermedad el rango fue de 0-2043 días, no considerando para este resultado a los pacientes de muerte temprana, del grupo de pacientes que no recibieron tratamiento de inducción a la remisión, por lo que en este caso el TPE fue 0. La media fue de 452 (1122-686 días)

#### *Supervivencia global*

Fue de 48- 285 semanas dependiendo del grupo de tratamiento reportado con una media de 165 semanas, la supervivencia estimas para el paciente que recibió tratamiento con ATRA+ ATO fue mayor comparado con la supervivencia global del resto de pacientes. Fig. 5.3. **La media en meses de la SG fue de 41.75 meses ó 3.47 años.**

El 68 % sobrevivió a los primeros 30 días de diagnosticada la enfermedad. La supervivencia global a los 2 años fue de 56.3%, a los 5 años de 48.7% y a los 11 años de 36.5% (fig 5.3) Aunque no es estadísticamente significativo se observa que la curva de supervivencia muestra tendencia a mejorar en los últimos 5 años (Fig 5.4), La tasa de mortalidad temprana es de 28.1% del año 2004 al 2010 (tabla 5.6.1)

5.6.5. Supervivencia global por grupo de tratamiento de pacientes con LPA cohorte 2004-2010

Tratamiento inicial de inducción	N= (32)	Pacientes finados No.	Pacientes vivos	
			No.	(%) valido
No recibió tratamiento	3	2	1	33.3
ATRA	3	0	3	100
ATRA + QT	25	12	13	52
ATRA +ATO	1	0	1	100
Supervivencia global	32	14	18	56.3

Figura 5.4. Supervivencia global en meses de los pacientes con LPA diagnosticados y tratados en el INCan, independientemente del grupo de tratamiento, durante el año 2004 al 2010.

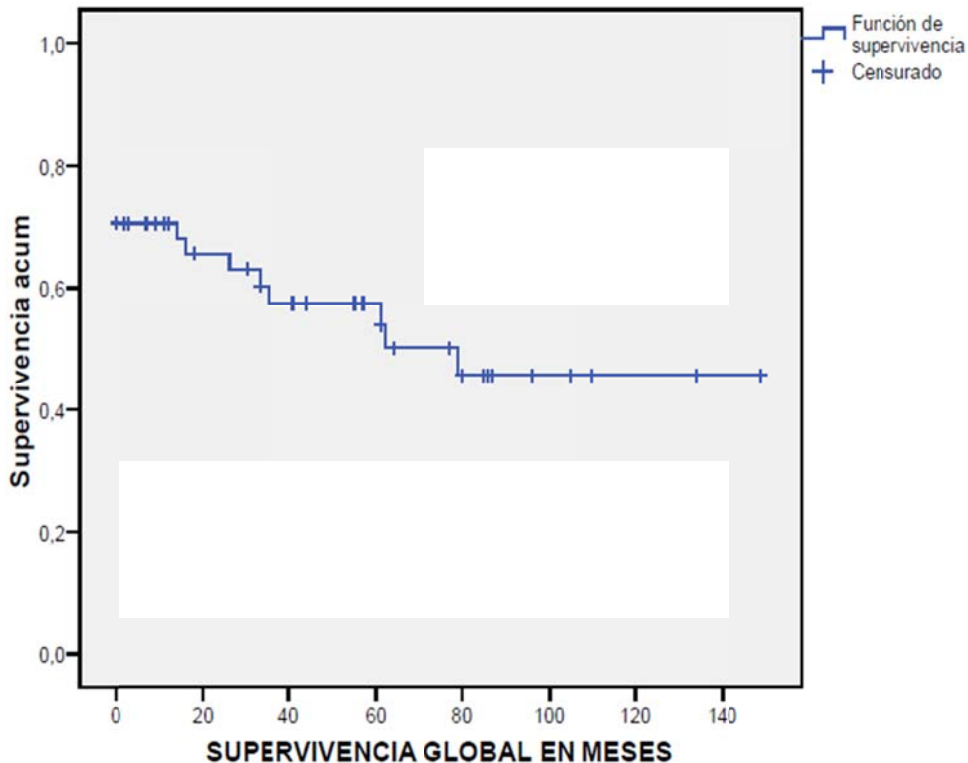
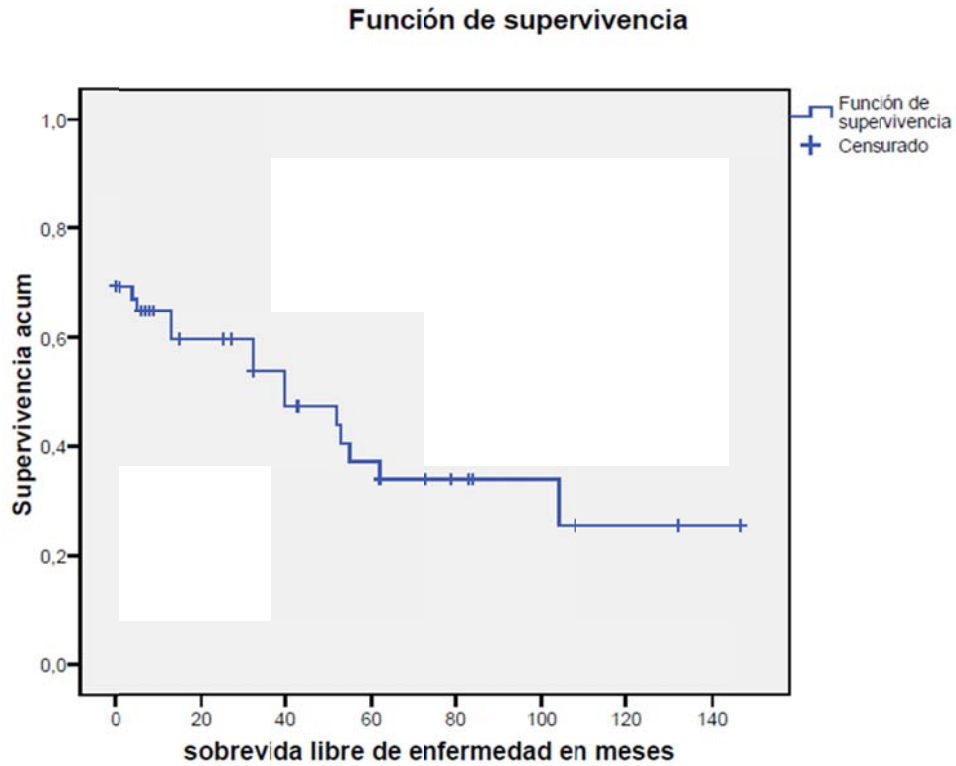


Figura 5.4.- Supervivencia libre de enfermedad en meses de los pacientes con LPA diagnosticados y tratados en el INCan, independientemente del grupo de tratamiento, durante el año 2004 al 2010

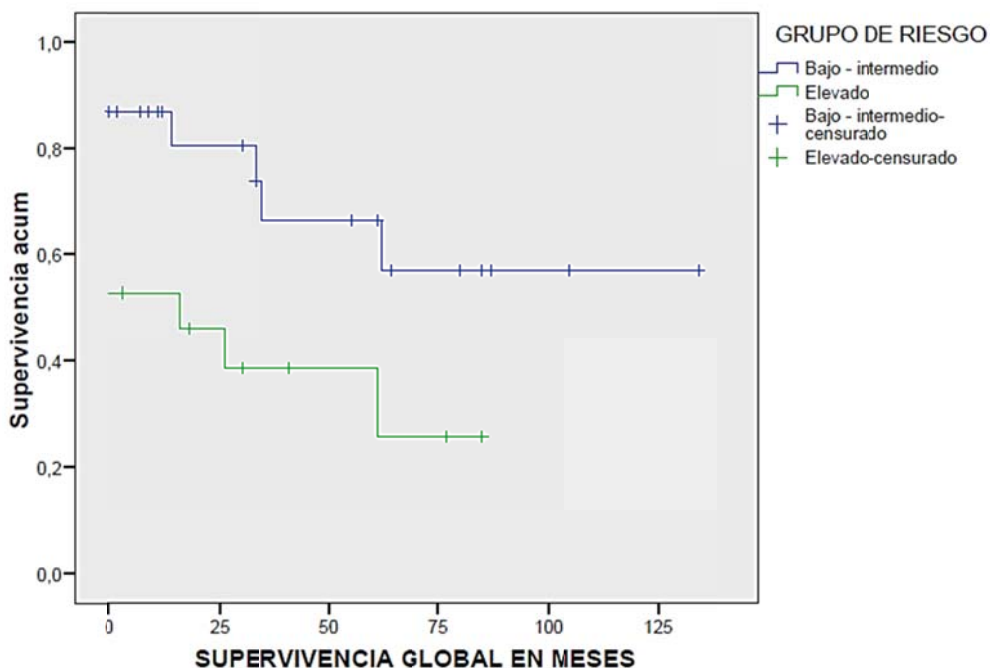


### Supervivencia libre de enfermedad

La supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue de 59.7 %, a los 5 de 37.3% (fig 5.5). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 28 meses (IC 95%, 2.5-20.8) .



Figura 5.4.- Supervivencia libre de enfermedad en meses de los pacientes con LPA diagnosticados y tratados en el INCan, independientemente del grupo de tratamiento, durante el año 2004 al 2010.



Las tasas de supervivencia global son significativamente diferentes según grupos de estratificación de riesgo: En el grupo de pacientes de riesgo bajo e intermedio, la supervivencia global a los 2 años fue de 80.7%, a los 5 años de 66.6% y a los 7 años de 57.1% (fig g 5.6).

El grupo de pacientes de alto riesgo, tuvo una supervivencia a los 2 años de 46.3%, a los 5 años de 38.6% y a los 7 años de 25.7% (fig g 5.6).

## CAPITULO VI

### ANALISIS

Se identificó todos los expedientes de pacientes con leucemia mieloide aguda de los cuales se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de Leucemia promielocítica Aguda en el Instituto Nacional de Cancerología "México" durante el periodo comprendido entre marzo del 2004 a marzo del 2010. Al ser un estudio retrospectivo y observacional no se logró ubicar 3 historias; se evaluaron 256 historias clínicas, en algunos de estos casos solo se tuvo acceso a parte de la historia clínica, no logrando completar todas las variables de la ficha de recolección de datos, los resultados se registran en base a la información disponible.

La mayoría de pacientes son adultos jóvenes, el 68.8% tienen entre 25 y 44 años, el (tabla 5.2), esta predominancia durante la edad adulta temprana concuerda con lo descrito en la literatura<sup>4</sup>

De los pacientes en quienes se evaluó el índice de masa corporal al diagnóstico, tuvieron sobrepeso (10/32) 31.3% y el 21.9% (7/32) obesidad (tabla 5.3), Estey et al observaron que los individuos con LPA tenían un índice significativamente mayor de masa corporal que pacientes con LMA no promielocítica. Debido a que el gen RAR está implicado en la regulación de la hematopoyesis y adipogénesis, los factores constitucionales o ambientales que conducen a desregulación de RAR pueden aumentar la adipogénesis y predisponer a su recombinación ilegítima durante la hematopoyesis<sup>4</sup>

El 9.4% (3/32) de los pacientes, tuvieron morfología hipergranular (tabla 5.3), 2 pacientes tuvieron morfología hipogranular de los cuales 2 falleció tempranamente y el otro fue pérdida de seguimiento después del diagnóstico. En el libro de clasificación de tumores de la OMS 2001, se reportó que 15-20% de los casos corresponde a la variante microgranular, en el INCan durante el año 2004 al 2010, el porcentaje de pacientes informados en nuestro estudio fue menor a reportado en la literatura.

Se cuenta únicamente con cariotipo para el estudio citogenético, en algunas ocasiones no se obtiene un adecuado crecimiento celular para evaluar las metafases y tal vez haya casos de leucemia promielocítica, principalmente de tipo microgranular, que hayan escapado a un adecuado diagnóstico. Se ha asociado la morfología microgranular con hiperleucocitosis, De los 3 pacientes de este estudio que tuvieron morfología microgranular solamente 1 fue de alto riesgo al diagnóstico, los otros 2 de bajo riesgo.

Aunque no se ha demostrado que la morfología microgranular sea un factor de riesgo independiente, en nuestros 3 casos el pronóstico ha sido pobre.

De los 32 pacientes evaluados, la tasa de remisión completa morfológica y citogenética fue del 68% (22/32), semejante a lo reportado en ciudades de países en desarrollo como San José, Costa Rica; San Salvador, El Salvador; Ciudad de Guatemala, Guatemala; Tegucigalpa, Honduras; Recife, Brasil y Managua donde Los índices de remisión completa (RC) fueron del 76.1% en Recife hasta el 41.6% en Tegucigalpa.

De la información que se obtuvo de 11 centros brasileños durante 1989 y 2005, las tasas de RC fueron de 20% a 77.0% entre las 11 instituciones incluidas para ese estudio.

Nuestra tasa de remisión completa es inferior a la reportada en grandes estudios multicéntricos de países desarrollados que varían entre 87 a 95%(tabla 2.2) <sup>9</sup>.

En nuestro caso la principal causa de falta de remisión completa fue la elevada tasa de mortalidad temprana, así, el 28.1% (9/32) de los pacientes evaluados, murieron dentro de los primeros 30 días del diagnóstico, teniendo una tasa de mortalidad temprana del 26.6%, que es más alta que en países desarrollado en los que 3-5% de los pacientes muere tempranamente<sup>4</sup>, En ciudades de países en vías de desarrollo se registran tasas de mortalidad temprana de 23% a 28.4%<sup>4</sup>.

Las causas de mortalidad temprana en nuestro instituto fueron hemorragia mayor en un 15.6%, de los cuales un paciente con hemorragia cerebral, 2 pacientes con hemorragia Pulmonar, y el restan con datos de CID y hemorragia en diversos sitios.

4 pacientes (12.5%), Sepsis y choque séptico por neumonía y falla orgánica múltiple, Síndrome de diferenciación celular en 2 pacientes (6.25%),se observa que una gran proporción de pacientes, fallece por hemorragia severa, por lo que ante la sospecha de un caso de LPA, esta se debe considerar como una verdadera emergencia y manejarla con tratamiento de soporte intenso y ATRA antes de tener la confirmación genética, ya que se ha visto que cuanto más pronto es instaurado el tratamiento con ATRA y terapia de soporte, se revierte el desarrollo de coagulopatía y puede disminuir el riesgo de hemorragias severas que amenacen la vida de los pacientes<sup>4</sup>

En este estudio se observó que el tiempo promedio entre el ingreso al instituto y el inicio del tratamiento fue de 2 días, tiempo que para este tipo de leucemia es considerable ya que aumenta el de complicaciones de tipo hemorrágico con aumento del riesgo de mortalidad temprana, aun cuando se tiene contemplado el inicio de tratamiento de forma inmediata, existe factores externos que en esta serie de pacientes han condicionado el retraso como ya se comentó. Será necesario continuar en el esfuerzo y organización para brindar un adecuado tratamiento, lo antes posible.

En un 40.6% de los pacientes evaluados tuvieron hemorragia mayor y CID al momento del diagnóstico. Sin embargo es importante comentar que no todos los pacientes con CID fallecieron por hemorragia ya que solamente el 15.6% murieron por esta causa. Se observa que gran proporción de los pacientes presentan alteraciones de la hemostasia por lo que, según lo establecido, el tratamiento de la coagulopatía debe basarse en transfusión liberal de plasma fresco congelado, fibrinógeno o ambos así como un agresivo soporte con plaquetas, para mantener el nivel de fibrinógeno encima de 1.5 g/dl (150mg/dL), el recuento de plaquetas encima de 30 a 50 x 10<sup>9</sup>/L, hasta la desaparición de todos los signos clínicos y estudios de laboratorio de coagulación<sup>9</sup>

El síndrome de diferenciación por ATRA se presentó en 37.5% de los evaluados (tabla 5.3) con las manifestaciones clínicas, de laboratorio y gabinete características; los pacientes fueron manejados con dexametasona 10mg IV cada 12h durante 3 días consecutivos y tratamiento específico de acuerdo a las complicaciones..

Del total de pacientes que presento síndrome de ATRA el 41.66% falleció por complicaciones incluyendo hemorragia, sepsis y arritmias cardiacas.

El síndrome de ATRA fue también una causa importante de mortalidad temprana, por lo que se debe monitorear con mayor intención los síntomas tempranos de este síndrome e iniciar tratamiento específico con dexametasona, inmediatamente, para evitar tratar complicaciones más que el síndrome de forma temprana y de no controlarse o exacerbarse este síndrome, suspender temporalmente el tratamiento con ATRA.

Según el número de leucocitos y plaquetas, los pacientes fueron clasificados en 3 grupos de riesgo (tabla 5.6.1), encontrándose que el 43.8% de los pacientes evaluados fue de riesgo intermedio, un 18.8% de riesgo alto y el 37.5% de bajo riesgo, se comprobó que las tasas de supervivencia global son significativamente menor en los pacientes de alto riesgo (SG a 7 años de 25.7%), con respecto a los pacientes de riesgo intermedio y bajo (SG a 7 años de 57.1 %), (fig. 5.6.1).

En nuestro instituto, la identificación de las alteraciones genéticas específica de las células leucémicas a nivel cromosómico se hace con el uso del cariotipo convencional, la dificultad radica en los casos en que no existe un adecuado crecimiento celular y por lo tanto las metafases son de mala calidad y dificultan la interpretación del estudio.

Por lo anterior en el instituto se realiza el estudio de FISH (Hibridación fluorescente in situ), estudio que tiene la ventaja adicional que no se requieren células en división para el análisis, y permiten que los resultados sean obtenidos en casos con pocas o metafases de mala calidad,

o donde el gen de fusión PML-RAR se forma como resultado de cambios complejos en ausencia de la clásica t(15; 17). Generalmente el estudio de RT-PCR se solicita para valorar enfermedad mínima residual, con esta prueba se ha podido identificar la unión de RAR - PLZF-11q23, la LPA que involucra a este gen es resistente al ácido trans retinóico, es entonces necesario implementar técnicas y ponerlas al alcance de los pacientes y de los que médicos.

La evaluación morfológica temprana, la valoración molecular y citogenética al final de la inducción han tenido poco o nada de valor en la LPA, Los clínicos deben abstenerse de tomar decisiones terapéuticas en base de estos resultados.

Así la evaluación de la respuesta citogenética debe esperar hasta después de la terminación de la terapia de la consolidación, momento en que la conducta será variable de acuerdo al resultado ya sea para continuar con el mantenimiento si el estudio genético es negativo, o para realizar terapia de rescate seguido de TMO si el estudio genético es positivo.

La tasa de recaída encontrada en este estudio es de 18.8 %, que es coincidente con tasas reportadas en países en vías de desarrollo que van de 5.4 a 42.0%<sup>4</sup>, la incidencia acumulada de recaída reportada en países desarrollados es de 7 a 29% a los 2 años (Tabla 2.2)<sup>9</sup>.

Con respecto a leucemia promielocítica secundaria en este estudio encontramos a una paciente con diagnóstico de adenocarcinoma mamario recidivante como antecedente, se reporta que la LPA se desarrolla generalmente en un lapso corto de tiempo (< 3 años) después del tratamiento utilizado para una neoplasia primaria con las drogas dirigidas a topoisomerasa II (antraciclinas o mitoxantrona, y con menor frecuencia VP16)<sup>9</sup>. En este estudio concordó con el tumor más frecuentemente asociado, el carcinoma de mama, seguido por los linfomas, no se encontró otros tipos de tumores informados en la literatura con incidencia más baja.

De la serie de casos de pacientes incluidos en el estudio durante el periodo determinado no hubo registro de que algún paciente fuera tratado con TCPH, tanto de los pacientes ingresados de novo en instituto como de los pacientes que acudieron para tratamiento por recaída y referidos por otras instituciones tanto públicas como privadas.

La alta tasa de la curación obtenida usando ATRA mas quimioterapia convencional sugiere que no hay papel protagónico del TCPH para los pacientes que están en primera remisión molecular al final de la consolidación como se propone en estudios internacionales.

Para la mínima proporción de pacientes con enfermedad mínima residual persistente en este punto, dado el pobre pronóstico de este grupo de pacientes, nuevos esquemas que incluyen ATO, seguido por TCPH deben ser considerados a futuro.

La supervivencia global a los 2 años fue de 56.3%, a los 5 años de 48.7% y a los 11 años de 36.5% (fig 5.3) Esta supervivencia fue menor a la reportada en países desarrollados que oscila entre 69-88% a 2 años (Tabla 2.2) <sup>9</sup>, en niños se reportó sobrevividas globales de 87 a 90% a los 5 años (Tabla 2.4).

Aunque no hay significancia estadística, la curva de supervivencia muestra tendencia a mejorar en los últimos 5 años (Fig 5.4), Esta tendencia se debe principalmente a la menor mortalidad temprana (tabla 5.6) es probable que esto se deba a que ha mejorado el tratamiento oportuno e integral de la enfermedad así como se ha optimizado el tratamiento de soporte.

La supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue de 59.7 %, a los 5 de 37.3% (fig 5.5). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 28 meses (IC 95%, 2.5-20.8).

En países de primer mundo, se reportó supervivencias libres de enfermedad de 78-82% a los 5 años en niños (Tabla 2.4) y de 59 a 79% a los 6 años en pacientes mayores de 60 años (tabla 2.3).

## **CAPITULO VII**

### **CONCLUSIONES**

1. Se identificó 32 pacientes con diagnóstico de Leucemia promielocítica Aguda en el Instituto Nacional de Cancerología. "México" del año 2004 al 2010.
2. La mayoría de pacientes son adultos jóvenes, en el 37.5% tienen entre 25 y 44 años, el 31.3% entre 45 y 64 y en el 31.3% entre 16-24 años.
3. De los pacientes en quienes se evaluó el índice de masa corporal al diagnóstico, tuvieron sobrepeso 31.3% y el 21.9% obesidad
4. 90.6% de los pacientes, tuvieron morfología hipergranular (tabla 5.3), 2 pacientes tuvieron morfología hipogranular.
5. Se encontró una tasa de remisión completa de 68%
6. La principal causa de falta de remisión completa fue la elevada tasa de mortalidad temprana.
7. La tasa de mortalidad temprana fue del 28.1%.
8. la tasa de mortalidad temprana en el grupo de alto riesgo fue de 47%.
9. De la mortalidad global encontramos que se encontró de la siguiente manera: CID y hemorragia 15.6%, infección, sepsis y choque séptico 12.5%, otras causas (IAM, choque cardiogénico, arritmias) 9.4%.
10. El tiempo promedio entre el ingreso al hospital y el inicio del tratamiento fue de 2 días.
11. 53.2 % de los pacientes evaluados tuvieron hemorragia mayor al diagnóstico

12. En un 40.6% de los pacientes evaluados tuvieron CID, en un 13.4% sospecha de CID, y en el 36% estuvo ausente
13. El síndrome de diferenciación por ATRA se presentó en 37.5% de los evaluados.
14. 37.5% de los pacientes evaluados fue de riesgo bajo, 43.8% de riesgo intermedio y solamente 18.8% de alto riesgo.
15. Las tasas de supervivencia son significativamente menor en los pacientes de alto riesgo (SG a 7 años de 25.7%) con respecto a los pacientes de riesgo intermedio y bajo (SG a 7 años 57.1%).
16. La supervivencia libre de enfermedad es significativamente menor en los pacientes de alto riesgo (SLE a 2 años 39.73%, a 5 y 7 años 19.9%), con respecto a los pacientes de riesgo intermedio y bajo (SLE a 2 años 80.3%, a 5 y 7 años 49.9%)
17. La tasa de recaída encontrada en este estudio es de 18.7%, menor comparada con lo reportado en la literatura.
18. La supervivencia global a los 2 años fue de 56.3%, a los 5 años de 48.7% y a los 11 años de 36.5%.
19. La supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue de 59.7 %, a los 5 de 37.3%, y a los 11 años de 25.4%

## **CAPITULO VIII**

### **SUGERENCIAS**

1. Continuar la evaluación esta población de pacientes diagnosticados con leucemia promielocítica de forma prospectiva, en cuanto a sus características clínicas, genéticas, morfológicas y de respuesta al tratamiento en base al riesgo, con la finalidad de establecer directrices de manejo que involucren nuevas terapias farmacológicas con anticuerpo monoclonales como el anti CD33, trióxido de arsénico, entre otros, como alternativas de tratamiento en pacientes con resistencia a ATRA o en recaída, y así proponer cambios en el manejo de estos pacientes basado en los estándares internacionales para mejorar la sobrevida de los pacientes.
2. Ante la sospecha de leucemia promielocítica, en base a criterios morfológicos de la FAB al momento del diagnóstico, deben de considerarse los casos como urgencia hematológica e iniciar el tratamiento de soporte y con ATRA lo antes posible como una conducta de manejo establecida, antes que se tenga la confirmación genética, con la finalidad de revertir y/o evitar el desarrollo de coagulopatía y disminuir el riesgo de hemorragias severas que amenacen la

vida de los pacientes, durante la inducción. El tratamiento de soporte debe ser agresivo en pacientes que se presenten con hiperleucocitosis, ya que el riesgo de complicaciones asociadas es mayor y el paciente es considerado de alto riesgo.

3. El síndrome de ATRA es también una causa importante de morbi - mortalidad. Por lo que se debe estar alertas a síntomas tempranos de este síndrome e iniciar tratamiento específico inmediatamente se evidencie el síntoma más temprano, para esto a manera se propone realizar una score que se aplique de manera continua durante la evolución del paciente y que sea sometido a escrutinio y evaluación por expertos para su aprobación y que facilite la identificación del síndrome de ATRA.

4. En los casos en los que teniendo una morfología de alta sospecha para LPA, no se logra confirmar el diagnóstico por citogenética convencional, necesariamente se debe realizar FISH en medula ósea ó RT-PCR lo antes posible por la premura para el inicio de tratamiento formal con quimioterapia convencional de acuerdo al protocolo institucional RT PCR.

5. Implementar el inmunoensayo anti-PML, Los resultados de este análisis de inmunofluorescencia se pueden alcanzar rápidamente, hasta en 2 horas. A la luz de su razón costo beneficio muy conveniente, este análisis es muy recomendable para confirmar rápidamente el diagnóstico de APL.

Considerar la importancia pronostica y de respuesta al tratamiento que tienen las alteraciones que pueden ser reportadas en los resultados del cariotipo, de tal manera que los médicos en formación se formen la conducta de solicitar el estudio desde el inicio o ingreso del paciente, sobretodo en pacientes con diagnóstico de novo.

6. La evaluación de la respuesta citogenética antes de finalizada la consolidación no debe hacer variar la conducta de manejo. Así mismo hacer incapie de la importancia de solicitar EMR mediante el estudio de RT-PCR para la evaluación en pacientes han alcanzado RC.

7. Al término de la terapia de consolidación se debe evaluar la respuesta genética, si es negativa se continuara con el mantenimiento, si persiste la alteración genética se dará tratamiento de rescate seguido de trasplante de medula ósea.

8. Considerar a futuro nuevo esquemas de tratamiento como ATO y posteriormente trasplante de medula ósea.

## **REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.**



- 1** Francesco Lo-Coco and Emanuele Ammatuna. The Biology of Acute Promyelocytic Leukemia and Its Impact on Diagnosis and Treatment. ASH Education program book. 2006; 156 -160
- 2** Avvisati G, Petti MC, Lo Coco F, 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 randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow-up. *Blood*. 2002;100:3141–3146
- 3** Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988;72:567–572
- 4** Raul C. Ribeiro and Eduardo Rego Management of APL in Developing Countries: Epidemiology, Challenges and Opportunities for International Collaboration. ASH Education program book. 2006; 162 -167
- 5** Otero JC, Santillana S, Fereyros G. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;88:377
- 6** RD. Bruning. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, acute myeloid leukaemia, World Health Organization classification of tumours 2001.
- 7** Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96: 1247-1253.
- 8** Laura Losa, Nuria Sabate. Leucemia promielocítica aguda.  
<http://www.academia.cat/societats/farmcl/formacio/casclin/any0506/c180406.pdf>
- 9** Miguel A. Sanz Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia ASH Education program book. 2006; 147 -154
- 10** Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz MA et al. A randomized comparison of ATRA followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:1192–1200
- 11** Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:5328–5335
- 12** Raul Carrillo-Esper,\* Roberto Carvajal-Ramos,\*\* Vladimir Contreras-Dominguez,\*\* Cesar Hernandez-Aguilar,\*\* Lorena Romano-Estrada,\*\* Carlos Melo-Martinez\*\* Síndrome del ácido transretinoico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gac Med Mex Vol.140 No. 5*, 2004; 547 – 551.
- 13** Douer D. ATO: the forefront of APL treatment? *Blood*. 2006;107:2588–2589.
- 14** Aoki N, Haseawa H: On the revised form of the confirmatory tests in diagnosis criteria for DIC. In: Annual Reports of the Research Committee on Coagulation Disorder. Aoki (Ed) Tokyo, Ministry of Health and Welfare of Japan, 1988, pp 37-41
- 15** Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-transretinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004;103:1237-1243.
- 16** Dr. Porfirio Hernandez Ramirez,1 Dra. Gisela Martinez Antuna,1 Dr. Edgardo Espinosa Martinez,1 Dr. Rafael Losada Buchillon,1 Dr. Alejandro Gonzalez Otero,1 Dr. Sergio Machin Garcia,1 Dra. Elvira Dorticos Balea,1 Dra. Maria Teresa Milanés Roldán,1 Lic. Niubis Cayado,1 Lic. Anissa Gramatges Ortiz,1 Lic. Jenny Bravo Regueiro1 y Dr. Jose Carnot Uria. Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido transretinoico y quimioterapia intensiva. Evolución clínica y molecular. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter v.18 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 2002.*
- 17** Jane L. Liesveld, Marshall A. Lichtman. Acute myelogenous leukemia. Williams Hematology seventh edition, 2006; 1192-1193
- 18.** Martin S. Tallman and Jessica Altman. Curative Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia, ASH Education program book. 2008; 391 -397

19. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009;34(3):393-398.
20. Salomoni P. Stemming out of a new PML era? *Cell Death Differ* 2009;16(8): 1083-1092.
21. Salomoni P, Ferguson BJ, Wyllie AH, Rich T. New insights into the role of PML in tumor suppression. *Cell Res* 2008;18(6):622-640.
22. Lo-Coco F, Ammatuna E, Montesinos P, Sanz MA. Acute promyelocytic leukemia: recent advances in diagnosis and management. *Semin Oncol* 2008;35(4):401-409.
23. Sanz MA. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;147-155.
24. Tallman MS. Updates on the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8(2):89-90.
25. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, et al. Riskadapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood* 2008;112(8):3130-3134.
26. Sanz MA, Martín G, Rayón C, Esteve J, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood* 1999;94(9):3015-3021.
27. Breccia M, Latagliata R, Cannella L, Minotti C, et al. Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: association with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. *Haematologica* 2010;95(5):853-854.
28. Stein E, McMahon B, Kwaan H, Altman JK, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):153-163.
29. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* ;111 (5): 2505-2515.
30. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Haematol* 2003;16(3):357-367.
31. Douer D, Santillana S, Ramezani L, Samanez C, et al. Acute promyelocytic leukaemia in patients originating in Latin America is associated with an increased frequency of the bcr1 subtype of the PML/RARalpha fusion gene. *Br J Haematol* 2003;122(4):563-570.
32. Pagnano KB, de Carvalho Duarte G, Lorand-Metze I, Delamain MT, et al. Treatment outcome of acute promyelocytic leukemia with modified AIDA protocol. *Adv Hematol* 2010;10:672-637.