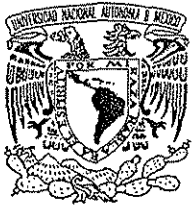


11227

119



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. S.S.

**“MODIFICACIÓN DEL CURSO CLÍNICO DE
PACIENTES CON LEUCEMIA
PROMIELOCITICA MEDIANTE EL USO DE
ATRA”.**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A:**

DR. LEÓN LEDESMA JOSÉ FRANCISCO



México. D.F.
Cd. Universitaria 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO S.S.A.

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA.

“MODIFICACIÓN DEL CURSO CLINICO DE LEUCEMIA
PROMIELOCITICA MEDIANTE EL USO DE ATRA”.

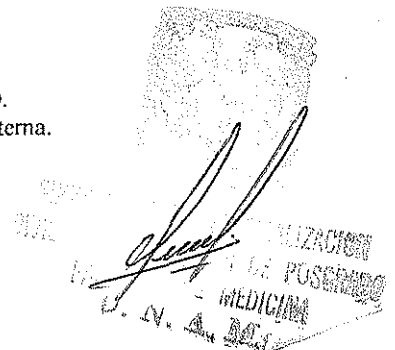
DR. AQUILES AYALA RUIZ.
Director de Investigación y Enseñanza.



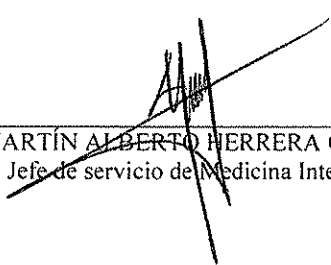
DR. ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
Jefe de la División de Enseñanza.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO.
Jefe del curso de postgrado en Medicina Interna.




ASESORES DE TESIS



DR MARTÍN ALBERTO HERRERA CORNEJO.
Jefe de servicio de Medicina Interna.

DR JORGE CRUZ RICO.
Jefe de servicio Hematología.



DR JOSE FRANCISCO LEON LEDESMA.
Residente de 4º grado Medicina Interna



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS

A la memoria de mi gran amigo, guía y ejemplo, por quien muchos de mis logros se pudieron realizar, con eterna gratitud, a mi Papá Alfredo León.

A mi madre: por inculcarme día a día la necesidad de superación y fortaleza. Gracias.

A mi esposa: Por el apoyo incondicional y su comprensión de la ausencia cotidiana y por el cariño que demuestra.

A mis hijas: Adriana y Karina. Por su entusiasmo y espera con el que cada tarde me aguardan.

A mis maestros: Por la incansable instrucción, y por poner en mí una esperanza. Gracias.

A mis amigos y colegas de Medicina Interna: Por su apoyo en todos los momentos por difíciles que estos sean y por creer siempre en mí.

AI HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO: Por la oportunidad de instrucción y formación, fuente inagotable de experiencias.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

	Página.
Introducción.....	1.
Justificación.....	5.
Objetivo General.....	7.
Objetivo específico.....	7.
Hipótesis.....	8.
Hipótesis Nula.....	8.
Características generales de la población.....	9.
Criterios de inclusión.....	9.
Criterios de exclusión.....	9.
Material y métodos.....	10.
Diseño del estudio.....	11.
Variables.....	11.
Variables cualitativas.....	11.
Variables cuantitativas.....	11.
Resultados.....	12.
Discusión.....	18.
Conclusiones.....	23.
Gráficas.....	24.
Bibliografía.....	32.

“MODIFICACIÓN DEL CURSO CLINICO DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA MEDIANTE EL USO DE ATRA”.

Evaluación retrospectiva.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias mieloides agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por infiltración de la sangre, la médula ósea y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Estas leucemias comprenden un espectro de neoplasias que, sin tratamiento, varían desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan lentamente.(1)

La incidencia de la Leucemia Mieloide Aguda es de 2.3 casos por 100mil habitantes por año. Siendo mayor en varones que en mujeres con una relación 2.9: 1.9. La incidencia de este proceso aumenta con la edad, siendo 1.3 por debajo de los 65años y del 12.2 en personas de más de 65años.

La leucemia promielocítica aguda representa el 10% de las leucemias mieloblásticas agudas. La enfermedad típicamente se presenta con diátesis hemorrágica, que se puede exacerbar por la citotoxicidad de la quimioterapia, con un alto rango de mortalidad, primariamente por hemorragia intracraneal. La incidencia de una hemorragia fatal es de 8 a 47% y ha tenido como manifestación inicial leucocitosis, trombocitopenia e hiperfibrinogenemia. (8)

El mecanismo por el que se produce diátesis hemorrágica es por aceleración de coagulación intravascular, hiperfibrinólisis y trombocitopenia.

La liberación de promielocitos malignos y sustancias procoagulantes condiciona que se active la cascada de coagulación, la generación de trombina y deplete fibrinógeno y plaquetas. La hiperfibrinólisis, contribuye a la tendencia hemorrágica en algunos casos por la liberación de activador de plasminógeno y por la progresiva depleción de inhibidor hemostático fibrinolítico.(9)

La herencia, las radiaciones, los productos químicos y otras exposiciones laborales así como los fármacos, son agentes que se han relacionado con LMA.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Algunos síndromes con aneuploidía en los cromosomas de las células somáticas como síndrome de Down, Klinefelter XXY, trisomía 13, se asocian con mayor incidencia de LMA. En la anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y en el síndrome de Kostman también hay una mayor incidencia de LMA. (8)

El benceno y los contactos como plástico, gomas y productos de las industrias farmacéuticas se han asociado a una mayor incidencia.

Convencionalmente la quimioterapia antileucémica consiste en una combinación de antraciclinas con citarabina, y en múltiples estudios se reporta una remisión completa (RC) en 60 a 80%. La supervivencia a largo plazo depende de la edad, y de la respuesta a la quimioterapia; se estima que a 5 años es de 35-45%. (16)

A mediados de la década de los 70's, se encontró que la leucemia promielocítica aguda consiste en una anomalía cromosómica asociada a un balance recíproco entre los brazos largos de los cromosomas 15;17.

En 1987, el gen del receptor alfa del ácido retinoico (RAR-alfa), fue mapeado en el cromosoma 17 y 21; la observación del ácido transretinoico es efectivo en la traslocación de este gen. (11)

La traslocación 15;17 fusiona los genes para leucemia promielocítica (LPM) y el receptor de alfa ac. transretinoico.

La concentración normal de ácido all-transretinoico es de 1.5 a 3ng/L. El ácido transretinoico puede estar involucrado con la diferenciación de granulocitos normales. Si el ácido transretinoico induce maduración en promielocitos, el receptor híbrido puede contribuir a leucemogénesis por antagonización dominante en la diferenciación. (18, 24)

En 1986, los primeros pacientes con LPM fueron tratados con ácido transretinoico. Este fármaco puede causar diversos efectos dentro de los que se destaca: cefalea, toxicidad por vitamina A, piel seca, queilitis, úlceras escrotales y peneanas y artralgias; y el síndrome de ATRA (caracterizado por fiebre, distrés respiratorio, infiltrados en la radiografía de tórax, derrame pleural y ganancia de peso). Es reconocido en el 25% de los pacientes. (21)

El diagnóstico de LMA se establece ante la presencia de 30% como mínimo de mieloblastos en la médula ósea.

La clasificación de Leucemia Mieloide Aguda se hace basándose en la morfología y citoquímica de acuerdo a la FAB que comprende ocho grupos principales desde M0 a M7. (3)



La clasificación de la leucemia mieloide aguda en grupos biológicamente diferentes se basa en la morfología, la histoquímica y el fenotipo inmunitario, así como en técnicas citogenéticas y moleculares.

La clasificación de LMA se hace basándose en la morfología e histoquímica esquematizada por el grupo Franco Anglo Americano (FAB), que comprende ocho tipos principales, desde M0 a M7. En la forma M1 de LMA, una reacción positiva de mieloperoxidasa, puede ser la única característica capaz de separar la LMA de la leucemia linfoblástica aguda L2. Las formas M2 y M3 son peroxidasas positivas más intensas, mientras que la M4 muestra menos actividad, y en las formas M5 a M7 la reacción de las peroxidasas es más escasa. La M0, leucemia mínimamente diferenciada ocupa 2-3% de los casos; tiene morfología inmadura. La M1, leucemia mieloblástica sin maduración ocupa el 20% de los casos en la morfología hay pocos blastos con granulaciones, cuerpos de Auer. M2, leucemia mieloblástica con maduración, representa 25-30% de casos; en la morfología hay granulaciones azurófilas frecuentes, cuerpos de Auer. M3, leucemia promielocítica rica en granulaciones se presenta en el 8-15% de los casos, en la morfología se presentan promielocitos y muchos cuerpos de Auer. M4, leucemia mielomonocítica se presenta en 20-25% de los casos, en la morfología hay blastos granulocíticos y monocíticos. M5, leucemia monocítica se presenta en 20-25%. M6, eritroleucemia (enfermedad de Di Guglielmo) presente en 5% de los casos; eritroblastos mayores de 50% de las células nucleadas, mieloblastos mayores de 30% de las células no eritroides. M7, leucemia megacarioblástica; es rara representa 1-2% de los casos; la morfología muestra megacarioblastos mayores de 30%. (31)

Los datos moleculares son interesantes dada la excelente respuesta terapéutica de los pacientes con M3 que tienen una traslocación t(15:17) al ATRA.

FACTORES PRONOSTICOS, el único factor de máxima importancia que tiene relación con el aumento de la supervivencia es la obtención de remisión completa. (12)

La **remisión completa** se define después de realizar un examen de sangre o médula ósea y durar >o igual a 4 semanas.

Para considerar que un paciente ha logrado una remisión completa, la cifra de **neutrófilos** en sangre debe ser >o igual a 1500 y la cuenta de **plaquetas** > o igual a 100mil.



No debe haber blastos circulantes, la celularidad medular debe ser normal con menos de 5% de blastos. (6)

La edad al momento del diagnóstico sigue siendo el factor de riesgo más importante antes del tratamiento. Asociándose a un peor pronóstico con mayores de 60 años.

Las **traslocaciones** t(8;21) e inv (16) tienen un pronóstico sumamente malo, mientras que t(15;17) tiene un pronóstico moderadamente favorable. (16)

La tasa de **remisión completa** es menor en pacientes que han tenido anemia, leucopenia, trombocitopenia durante 1 mes antes del diagnóstico de leucemia aguda.

Se ha informado que los pacientes con leucocitosis intensa >100mil, edad avanzada, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia o hipofibrinogenemia están más expuestos a fallecer en el tratamiento de inducción a la remisión. (20)

La importancia del gen I de resistencia a múltiples fármacos cobra una importancia relevante debido a que tiene una tasa de remisión completa más baja y menos duradera.

Se ha comprobado que la administración diaria de **ATRA** durante la inducción mejora el pronóstico de los pacientes con t(15;17). (19)

El único factor de máxima importancia que tiene relación con el aumento de la supervivencia es la obtención de una remisión completa. Para considerar que se ha logrado una RC la cifra de neutrófilos en sangre debe ser ≥ 1500 y las plaquetas ≥ 100 mil, no debe haber blastos circulantes; la celularidad medular ha de ser $>20\%$ con maduración de las tres estirpes, la médula debe mostrar $<5\%$ de blastos, y ausencia de cuerpos de Auer, no debe existir leucemia extramedular. Más recientemente se han identificado factores que están relacionados concretamente con la duración de la RC. (22)

TESIS CON
SELLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Aguda se debe en muchos casos a alteraciones genéticas somáticas. Cuando el daño por mutaciones altera los mecanismos que controlan el crecimiento de la célula precursora hematopoyética, un clon de células neoplásicas puede proliferar, sobrepasando la capacidad normal de la médula ósea y aventajándola en forma selectiva con su crecimiento, aunque éste no es necesariamente muy rápido. Por lo general, las células leucémicas mantienen las características de su linaje celular original y permiten clasificarlas.

La posibilidad de un pronóstico favorable por el tratamiento intensivo depende en parte del tipo de leucemia y su etapa. El éxito de la quimioterapia no sólo depende de la sensibilidad al medicamento, sino de la capacidad de la persona para tolerar los efectos adversos. Las evidencias de laboratorio de coagulación intravascular diseminada, están casi presentes al momento del diagnóstico en LPM. Este síndrome se caracteriza por consumo de proteínas plasmáticas de la coagulación, plaquetas, lo cual provoca alargamiento del tiempo de protrombina, tiempo de trombina y tiempo parcial de tromboplastina, junto a una disminución de los niveles de fibrinógeno y aumento de los productos de degradación de fibrina y dímero D.

En fecha reciente, el ácido todo trans-retinoico (ATRA) ha surgido como un medicamento muy efectivo para inducir la remisión completa en individuos con leucemia promielocítica. Los sujetos con esta forma de leucemia tiene traslocaciones cromosómicas características, t(15;17). La yuxtaposición del gen para el receptor alfa del ácido retinoico (RAR-alfa) en el cromosoma 17 y el gen de la LPM en el cromosoma 15 produce expresión de los genes fusionados en las células neoplásicas. Los blastos leucémicos sufren diferenciación terminal como reacción al ATRA y se alcanza una respuesta completa en la mayoría de los casos. Estos pacientes deben recibir quimioterapia citotóxica para resolver la enfermedad. El éxito de ATRA ha llevado a incorporarlo a los regímenes de inducción a la remisión de los pacientes con LPM.



El ATRA tiene varias ventajas respecto a la quimioterapia de inducción ordinaria: a) los enfermos no presentan casi nunca exacerbación de la CID con el tratamiento con ATRA a diferencia de los que ocurre con la quimioterapia, de hecho es común que remita la CID después de 24 a 48hrs de haberlo iniciado, b) los pacientes tratados con ATRA no padecen aplasia de médula ósea ni neutropenia prolongada, c) los efectos adversos sistémicos son por lo general menos graves con ATRA en comparación con la quimioterapia común.

Sin embargo, el ATRA tiene sus propios efectos tóxicos, los cuales pueden anticiparse para garantizar la máxima seguridad. Los dos efectos tóxicos más importantes del ATRA son la hiperleucocitosis y el síndrome de ácido transretinoico. El síndrome de ácido transretinoico se presenta aproximadamente 25% de los pacientes que reciben tratamiento con ATRA y se distingue por fiebre, dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, derrame pleural y aumento de peso. Sobreviene muy a menudo hipoxemia y se presenta después de dos días de haber iniciado el tratamiento con ATRA.

El presente estudio tiene la finalidad de demostrar la utilidad del uso de ATRA como parte del tratamiento, así como identificar los factores más fuertemente relacionados con mal pronóstico o favorables tras el tratamiento convencional más ATRA.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

1.- Analizar la mejoría clínica en relación al uso de ATRA en pacientes con Leucemia promielocítica (LMA M3).

OBJETIVO ESPECÍFICO.

1. Analizar la sobrevida de los pacientes una vez diagnosticados con LMA M3, tratados con ATRA.

HIPÓTESIS.

El uso de ATRA en el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda M3 (LPM), mejora la evolución clínica, confiere remisión completa al asociarlo a quimioterapia y mejora la sobrevida.

HIPÓTESIS NULA

El uso de ATRA en Leucemia promelocítica, no modifica el curso clínico, ni confiere remisión completa al asociarlo a quimioterapia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda subtipo M3 (basados en aspirado de médula ósea, biopsia de hueso o estudio citogenético).
- Pacientes que fueron atendidos en el H.J.M.
- Pacientes con edades entre 18 a 68años, ambos sexos.
- Pacientes que contaban con expediente en el archivo clínico del H.J.M.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no se encontró su expediente en el archivo clínico del hospital a pesar de tener diagnóstico de leucemia promielocítica (LPM).
- Pacientes que no recibieron ATRA como parte del tratamiento.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda en los registros de pacientes con LPM, en un periodo de tiempo, a los últimos 8 años, quienes fueron atendidos en el H.J.M., en el servicio de Hematología, todos ellos cumplieron con los criterios de inclusión antes señalados.

Fuentes de información: Archivo clínico, Laboratorio de Hematología, Laboratorio de citogenética y Departamento de Estadística del HJM.

Se incluyeron a todos los pacientes captados desde Noviembre de 1995 hasta Enero 2002, con diagnóstico de LPM demostrado mediante aspirado de médula ósea; y cuadro clínico en el 100% de los casos.

Se identificaron 35 pacientes, de los cuales 18 pacientes contaban con expediente en el archivo clínico se analizó. De los 17 pacientes restantes no se encontró el expediente en el archivo.

Se analizó el presente estudio de acuerdo con una revisión de la literatura sobre el uso de ácido todo transretinoico en LPM y la sobrevida de estos pacientes, efectos y mejoría bioquímica. Los resultados obtenidos fueron comparados con la literatura a fin de demostrar la utilidad de ATRA en la sobrevida de LPM.

Se realizó una revisión de los expedientes tomando en consideración tratamiento con quimioterapia más ATRA, evaluación de algunos parámetros en relación al tratamiento con ATRA, como fueron: TP, TTP, fibrinógeno, aspirado de médula ósea, estudio citogenético, Hemograma (leucocitos, Hb, plaquetas, neutrófilos), valorando el tiempo en el que se logró RC y el tiempo de duración de la RC.

Se valoraron las condiciones clínicas al momento del diagnóstico y su evolución tras el tratamiento con quimioterapia y ATRA. Se incluyó la valoración Karnofsky como parte de una evaluación inicial al diagnóstico, así como depuración de creatinina y ECCO TT en el caso de pacientes mayores de 60 años por el uso de antracíclicos.

Por el tamaño de la muestra no se realiza estudio analítico estadístico comparativo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Longitudinal, retrospectivo.
- No experimental.
- Clínico.
- Replicativo.

VARIABLES

Cualitativas.

- Sexo ambos.

Cuantitativas: Edad, DHL, cifra de leucocitos, cuenta de plaquetas, remisión completa, traslocación (15,17) en citogenético, TP, TTP, fibrinógeno, neutrófilos al diagnóstico. Determinación de blastos en BH y médula ósea.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Longitudinal, retrospectivo.
- No experimental.
- Clínico.
- Replicativo.

VARIABLES

Cualitativas.

- Sexo ambos.

Cuantitativas: Edad, DHL, cifra de leucocitos, cuenta de plaquetas, remisión completa, traslocación (15,17) en citogenético, TP, TTP, fibrinógeno, neutrófilos al diagnóstico. Determinación de blastos en BH y médula ósea.

RESULTADOS

La población en estudio fué de 18 pacientes. Doce de ellos recibieron tratamiento a base de quimioterapia citotóxica (esquema 7+3) citarabina - doxorubicina y ATRA (ácido todo-trans retinoico), 5 de ellos recibieron tratamiento convencional a base de quimioterapia con esquema 7+3. (Gráfica 1)

Los doce pacientes que recibieron quimioterapia y ATRA fueron: 3 pacientes (25%) del sexo masculino y 9 pacientes (75%) del sexo femenino.

La distribución por grupo de edades al momento del diagnóstico fue: 18-25 años= 3 pacientes (25%); 26-45 años= 1 paciente (9%); >45 años=8 pacientes (66%).

Las manifestaciones iniciales al momento del diagnóstico fueron: presencia de síndrome hemorrágico 5 de 12 pacientes (42%), los sitios de sangrado más frecuentes fueron: epistaxis, equimosis o petequias, sitios de punción, retina, subconjuntival. Infecciones de vías aéreas superiores en 6 de 12 pacientes (50%), y en un caso adenopatías cervicales (8%). No se reportaron eventos trombóticos. (Gráfica 2)

Se realizaron determinaciones bioquímicas al momento del ingreso y se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: Biometría hemática (valorando Hb, cuenta de leucocitos, cuenta de plaquetas, neutrófilos), Acido úrico, DHL, TP, TTP, fibrinógeno, promielocitos en el aspirado de médula ósea, blastos en la BH. Posteriormente se valoraron estos mismos parámetros bioquímicos luego de recibir un ciclo de quimioterapia más ATRA, valorando la respuesta al tratamiento citotóxico y ácido all-transretinoico, se obtuvieron los siguientes resultados.

La cifra de Hb al diagnóstico fue: Menor a 10g/dL en 10 pacientes (83%), mayor a 10gr/dL en 2 pacientes (17%). El tipo de anemia que se encontró fue normocítica-normocrómica en 8 pacientes (66%) de los casos, mientras que anemia normocítica hipocrómica en 4 pacientes (34%) de los casos.



La cuenta de leucocitos al diagnóstico fue: leucocitos mayor de 10mil/mm³ en 6 pacientes (50%), cuenta normal 4.1-9.9mil/mm³ en 3 pacientes (25%); leucopenia en 3 pacientes (25%).

La cuenta de neutrófilos al diagnóstico fue: 1.5 a 4.0 /mm³ en 5 pacientes (41%); de 1.0 a 1.4 /mm³ en 4 pacientes (34%); menor de 1000/mm³ en 3 pacientes (25%).

Cuenta de plaquetas al diagnóstico: 114-440mil cuenta normal, en 2 pacientes (16%); de 20-100mil 3 pacientes (25%); y trombocitopenia grave <20mil en 7 pacientes (59%).

En todos los casos la DHL se encontró elevada a >450UI/L.

La cuenta de promielocitos en el aspirado de médula ósea fue: 30-40% en 8 pacientes (66%), de 41-60% en 3 pacientes (25%) y con una cuenta mayor del 60% en 1 paciente (9%). El porcentaje de blastos en el hemograma fue el siguiente: 20-40% en 6 pacientes (50%); 40-50% en 4 pacientes (33%) y más de 50% en 2 pacientes (17%). (Gráfica 3)

El nivel de ácido úrico al momento del diagnóstico fue normal en el 100% de los casos (12 pacientes).

Parámetros de coagulación al diagnóstico: Tiempo de protrombina (TP) entre 12-14" en 2 pacientes y de 16 a 21" en 10 pacientes. El Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP) 28 a 32 seg en 2 pacientes, mayor a 40" en 10 pacientes.

La determinación de Fibrinógeno al diagnóstico fue: menor a 250mg/dL (hipofibrinogenemia) en 12 pacientes (100%).

La valoración de Karnofsky inicial fue 40-60% en 5 pacientes (42%), 70-80% 2 pacientes (16%), mayor de 80% 5 pacientes (42%). (Gráfica 4)

La depuración de creatinina en orina de 24hs al diagnóstico fue de 40 a 60ml/min en 5 pacientes (42%), de 61 a 80ml/min en 3 pacientes (25%) y entre 81 a 120ml/min en 4 pacientes (33%).

Ecocardiograma transtorácico al diagnóstico: fueron realizados en aquellos pacientes mayores de 60 años y se obtuvieron los siguientes resultados. Fracción de expulsión del VI de 30 a 40% en 2 pacientes. de 41 a 50% en 3 pacientes.

Lo anterior se relacionó con una significativa disminución de la función sistólica del VI en los pacientes con FeVI entre 30 a 40%, para ellos se les ajustó la dosis de antraciclicos, mientras que aquellos pacientes con una FeVI de más de 41% se consideró adecuada para su edad, recibiendo dosis plena de antraciclicos.

Al término del primer ciclo de inducción a la remisión se observaron los siguientes parámetros bioquímicos: La cifra de Hb mejoró en 8 de los 12 pacientes con Hb mayor de 10g/dL, mientras que en los 4 pacientes restantes, se mantuvo en rangos entre 6-9.5gr/dL. El patrón de anemia no se modificó y se mantuvo con predominio normocítico-normocrómico en 8 casos y normocítico-hipocrómico en 4 casos.

La cuenta de leucocitos mostró una mejoría en 5 de los 6 pacientes que presentaron inicialmente leucocitosis mayor de 10mil/mm³, con una reducción de la cuenta de leucocitos a menos de 10mil/mm³, mientras que en un caso permaneció con leucocitosis mayor de 20mil/mm³, los tres pacientes que al inicio presentaron leucopenia luego del primer ciclo de inducción a la remisión permanecieron igual, con efecto mielotóxico de la quimioterapia. No hubo modificación de la cuenta de leucocitos en los pacientes con leucocitos normales. La cuenta de neutrófilos mejoró en los 4 pacientes que tuvieron neutropenia leve (1000-1500/mm³), encontrándose neutrófilos superiores a 2000cél/mm³.

La cuenta de plaquetas observó mejoría en 5 de 7 pacientes con trombocitopenia severa, mejorando la cuenta plaquetaria a rangos entre 40mil a 80mil, con el apoyo de plasmaféresis y transfusión de concentrados plaquetarios a estos pacientes, mientras que en 2 de estos 7 pacientes persistió la trombocitopenia severa a pesar del apoyo transfusional de concentrados plaquetarios y el tratamiento citotóxico. En esos 2 pacientes se presentaron hemorragias en retina.

Los niveles de ácido úrico no sufrieron modificaciones en ningún caso, se mantuvo en rangos normales y no se evidenció nefropatía por uratos a consecuencia de lisis tumoral.

La cifra de DHL luego del primer ciclo de inducción a la remisión mostró una disminución a rangos normales en 8 de los 12 pacientes (con un nivel menor de 450UI/L), mientras que en los 4 pacientes restantes permaneció en cifras superiores a 500UI/L.

Se les realizó aspirado de médula ósea de control, luego del primer ciclo de quimioterapia a los 12 pacientes no observándose promielocitos en 11 pacientes, mientras que un paciente se mantuvo con promielocitos 35%. En el hemograma de 11 pacientes no se observaron blastos luego del primer ciclo de quimioterapia, en un paciente se presentó una cuenta de 35% de blastos circulantes.

Los parámetros de coagulación luego del primer ciclo de inducción a la remisión mostraron mejoría en el TP con normalización en los 10 pacientes que tuvieron TP prolongado al inicio en los otros 2 pacientes, no se modificó el TP. El TTP mejoró de igual forma en los 10 pacientes hasta su normalización y se mantuvieron estos parámetros normales tanto en TP como TTP desde el 5o día de haberse implementado el ácido all-transretinoico como parte del tratamiento.

El fibrinógeno mejoró en el 100% de los casos, alcanzando cifras normales en rangos entre 250-400mg/dL y se mantuvo normal a partir del día 7 a 10 de haberse iniciado el ATRA.

Las pruebas de función renal no sufrieron modificaciones luego del primer ciclo de quimioterapia mantuvieron una depuración de creatinina igual que al inicio del tratamiento.

La quimioterapia fue calculada: Citarabina a 100mg/m²SC monodosis en infusión, diluida en sol. Glucosada al 5% durante 7 días y daunorubicina a dosis 45mg/m²SC por 3 días en monodosis.

La dosis de ATRA (Vesanoid), que se empleó para el tratamiento fue calculada de 40 a 45mg/m²SC, y se administró en monodosis o dividida en dos tomas/día. La duración fue de 35 a 45 días continuos, sin observarse efectos adversos por su uso.

Los criterios de REMISION COMPLETA fueron: ausencia de síntomas, cifra de neutrófilos mayor o igual a 1500/mm³, cuenta de plaquetas mayor o igual a 100mil, no blastos circulantes en el examen de frotis de sangre periférica, en el aspirado de médula ósea una cuenta menor de 5% de blastos, ausencia de cuerpos de Auer y corrección de los tiempos de coagulación TP y TTP.

Las antracilinas más empleadas fueron: doxorubicina y daunorubicina.

De los pacientes que recibieron quimioterapia más ATRA, 11 de ellos lograron REMISION COMPLETA (92%), sólo uno de ellos (8%) no obtuvo la REMISION COMPLETA.

El tiempo en el que se logró la RC fue de 2-4 semanas 8 en pacientes (72%), 5-7 semanas en 2 pacientes (19%), más de 7 semanas en 1 paciente (9%). El tiempo máximo en que se logró una RC fue de 8 semanas.

(Gráfica 5)

La duración de RC fue la siguiente: 6 a 8 semanas en 5 pacientes (46%), 9-12 semanas en 3 pacientes (27%), más de 12 semanas 3 en pacientes (27%). (Gráfica 6)

Del grupo de pacientes que recibieron quimioterapia más ATRA sólo 11 de ellos lograron RC, 8 de ellos dentro de un periodo menor a 4 semanas (72%) y 3 en un periodo de 5 hasta 8 semanas.

Solamente 1 caso no presentó RC a pesar de ATRA y quimioterapia.

Las complicaciones durante la evolución de la enfermedad se presentaron en 33% de los casos en 4 pacientes. Todas ellas por proceso infeccioso que en 3 casos se localizó a nivel de vías aéreas inferiores, y en 1 caso en vías urinarias. En el 100% de los casos se demostró infección nosocomial.

(Gráfica 7)

Los cultivos para las infecciones de vías aéreas inferiores reportaron dos casos con S. Aureus (66.6%) en dos casos y P. Aeruginosa en 1 caso (33.3%), estos pacientes fallecieron por neumonía grave. En tanto en la infección de vías urinarias se aisló E. Coli. No se demostró CID en ningún caso.

A todos los pacientes se les dio tratamiento de apoyo a base de soluciones parenterales, antibiótico que en el caso de neutropenia se indicó trimetropim/sulfametoxazol (TMP-SMX) en dos casos y con doble esquema antimicrobiano(cefalotina más amikacina) en 1 caso que presentó neutropenia severa. Se les transfundieron concentrados plaquetarios a 12 pacientes, 9 presentaron trombocitopenia severa y en 3 de ellos se observó hemorragia. Se les apoyó con transfusión de concentrado eritrocitario a los pacientes con Hb menor de 10gr/dL (13 pacientes), y plasma fresco congelado para mejorar los parámetros de coagulación. Ninguno recibió crioprecipitados.



Causas de muerte: Actividad tumoral 7 pacientes (58%), complicaciones infecciosas (neumonía) en 3 pacientes (25%), hemorragia (SNC) en 2 pacientes (17%). Hubo 2 pacientes que tuvieron recaída que finalmente fallecieron de actividad tumoral. (Gráfica 8)

Se pudo demostrar traslocación (15,17) en 3 pacientes (25%) y cariotipo normal en 9 pacientes (75%).

No hubo cromosopatías en los pacientes y no hubo relacion de exposición laboral con productos químicos o fármacos. No se encontró reporte de biopsia de hueso y el diagnóstico se realizó únicamente por aspirado de medula ósea.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

El presente estudio analizó doce casos de pacientes con diagnóstico de LPM, que recibieron quimioterapia más ATRA (ácido todo-transretinoico) como parte del tratamiento.

Inicialmente se observó un mayor número de casos en pacientes mayores de 45 años con 8 casos 66%, esto tuvo relevancia en el sentido de determinar que en este grupo de edad es mayor la incidencia de acuerdo con lo reportado en la literatura, el grupo etario en el que afecta más este tipo de leucemia es e de mayores de 60 años con un incremento de su incidencia hasta 12.2%. (28)

Dentro de las manifestaciones iniciales predominaron dos: síndrome hemorrágico y síndrome infeccioso y siendo menos frecuentes las adenopatías.

El síndrome hemorrágico se presentó en el 42% de los casos, predominando las manifestaciones en piel como púrpura y hematomas. Otras formas de presentación fueron epistaxis, hemorragia retiniana y en conjuntivas. En algunos casos se presentaron más de dos sitios de sangrado al mismo tiempo. La severidad de la hemorragia se tuvo en relación al grado de trombocitopenia, en 7 pacientes (58%) se tuvo una cuenta plaquetaria menor a 20mil al momento del diagnóstico. Una de las principales forma clínicas de presentación en LPM es el síndrome hemorrágico, se presenta con hemorragias espontáneas si la cuenta de plaquetas es menor a 20mil, en forma de diátesis hemorrágica de cualquier localización (púrpura, epistaxis, hematuria, etc). En una gran proporción ésta fue una presentación frecuente. (13)

Otra forma de presentación fue el síndrome infeccioso, en 50% de los casos los pacientes tuvieron previamente como manifestación infección de vías aéreas altas (faringoamigdalitis principalmente), el síndrome febril se relaciona al grado de afección medular al momento del diagnóstico, este síndrome se observó en tres pacientes que tuvieron neutropenia, en ellos se estableció que la leucopenia predominó al momento del diagnóstico. (25)

Otra forma de presentación son las adenopatías, de acuerdo a lo reportado en la literatura es poco frecuente, es más común la afectación inicial de la médula ósea. (1)

En todos los casos se encontró anemia (por la afección medular) variando desde grado leve a severo, observándose el patrón normocítico-normocrómico como el más frecuente, debido a alteración crónica y poca capacidad de la médula para generar glóbulos rojos. Otro patrón encontrado fue normocítico-hipocrómico. A estos pacientes se les apoyó con transfusiones de concentrados eritrocitarios en algún momento de su estancia hospitalaria para mejorar sus condiciones clínicas. En la leucemia promielocítica, como en otras formas de leucemia se presenta síndrome anémico frecuentemente, su incidencia se calcula hasta 60% de los pacientes al momento del diagnóstico. (4)

La cuenta de leucocitos tiene una relación importante en los pacientes al momento del diagnóstico, esto se ha relacionado a una mayor mortalidad en aquellos pacientes cuya cuenta supera los 20mil /mm³. En los pacientes que tuvieron leucocitosis al diagnóstico (50%), la remisión completa fue más difícil de lograrse, luego del primer ciclo de quimioterapia de inducción a la remisión y en un caso no se logró la remisión completa al cabo de dos ciclos de quimioterapia a pesar de tener tratamiento con ATRA. El tiempo en lograr la remisión completa fue de 7 semanas.

La leucocitosis al momento del diagnóstico es un parámetro de mal pronóstico. (2, 30)

Por otra parte, aquellos pacientes con leucopenia al momento del diagnóstico (25%), lograron la remisión completa en 4 a 6 semanas y mantuvieron la RC por 8 a 10 semanas.

En aquellos pacientes con neutropenia (25%) se observó que su curso clínico tuvo complicaciones por infecciones nosocomiales, de las que predominan la neumonía por P.Aeruginosa en 75% de los casos, con una evolución desfavorable que requirió apoyo mecánico ventilatorio. Los procesos infecciosos se agravaron en los pacientes con neutropenia previa debido al uso de quimioterapia, siendo más agresivas la infecciones nosocomiales. (15, 5)

La cuenta de plaquetas ha sido considerada como un marcador de pronóstico luego de recibir tratamiento, en los pacientes con trombocitopenia severa se observó una mejoría con el apoyo de concentrados plaquetarios, lo cual tuvo relevancia aún mayor con la quimioterapia, los pacientes que lograron una cuenta plaquetaria mayor a 100mil, alcanzaron la remisión completa en 4 semanas, lo cual tiene significado clínico para su evolución y pronóstico. (27)

Se observó que el porcentaje de promielocitos en el aspirado de médula ósea, tienen una relación directa en la RC, en el aspirado de médula ósea después del primer ciclo de inducción a la remisión hubo mejoría. Una cuenta de promielocitos mayor de 60% en aspirado de médula ósea fue la cuenta que demostró tener pocas posibilidades de RC. Un paciente con promielocitos mayores de 60% nunca logró la RC, a pesar de dos ciclos de quimioterapia con esquema 7+3 su evolución fue desfavorable y concluyó con su muerte luego del segundo ciclo de quimioterapia. Aquellos pacientes con promielocitos menores de 40% y después del tratamiento con quimioterapia y ATRA lograron una RC, el período mínimo fue de 2 semanas y máximo de 8 semanas. (17, 23)

En todos los casos se observó una corrección de los niveles de fibrinógeno al día 5 de tratamiento con ATRA, ésta corrección del fibrinógeno ha sido considerada como uno de los marcadores fundamentales hacia la remisión completa y demuestra la estabilización sobre el consumo de fibrinógeno con el uso del ácido all-transretinoico.(7)

Los criterios de Remisión Completa fueron establecidos mediante control de AMO para valorar cuenta de promielocitos (que estos fueron en el caso de RC menor de 5%), cuenta de plaquetas mayor de 100mil, cuenta de neutrófilos mayor o igual a 1500, remisión de los síntomas generales y haber presentado una duración igual o mayor de 4 semanas en RC.

Se observó que en los pacientes tratados con quimioterapia y ATRA, una de las primeras manifestaciones que se observaron hacia una RC, fue la corrección de los parámetros de coagulación, observando corrección del TP (tiempo de protrombina) y TTP (tiempo de tromboplastina parcial). De igual forma se obtuvo una corrección de la hiperfibrinólisis, mejorando el nivel del fibrinógeno hasta su normalización. El tiempo en el que se observó mejoría fue del cuarto día a la tercera semana de tratamiento con ATRA. La dosis calculada para éste fármaco fue de 40 a 45mg/m²SC, utilizada en monodosis o dividida en dos dosis al día. En ninguno de los pacientes tratados con ATRA se presentaron complicaciones por su uso o Síndrome de ATRA. Se evaluó mediante examen clínico y radiografías de tórax, poniendo especial atención en síntomas respiratorios, estertores recientes, disnea, ganancia de peso o hiperplasia gingival. (26)

La duración de la RC se estimó en un plazo mínimo de 6 semanas, mientras que el plazo máximo de RC fue de 12 a 14 semanas.

Los niveles de DHL (deshidrogenasa láctica) tuvieron una correlación con la actividad tumoral, siendo peor el pronóstico en aquellos pacientes con determinaciones mayores de 750UI/L. Es poco frecuente su incremento en LPM, sin embargo, en los pacientes de este estudio se presentaron prácticamente en todos los casos con incremento de DHL, se observa en reportes de la literatura mal pronóstico cuando se encuentran cifras altas de DHL e invariablemente con pocas posibilidades de remisión completa. (29)

Los resultados del estudio citogenético fueron traslocación 15;17 positiva en 25%, mientras que en 75% de los casos reportaron cariotipo normal. Las traslocaciones t(8,21) e inversión 16, tienen un pronóstico sumamente malo, mientras que la t(15;17) tienen un pronóstico moderadamente favorable, con adecuada respuesta al ATRA, y mejor pronóstico. (1)

La valoración de Fracción de expulsión del Ventrículo Izquierdo (FeVI) fue valorada en aquellos pacientes con edades superiores de 60 años, el motivo fue determinar la FeVI a fin de reducir la cardiotoxicidad por antraciclinas, en donde la más empleada fue doxorubicina. Se ajustó de acuerdo a FeVI y depuración de creatinina de 24hrs, sin repercusión o complicaciones por su administración.

No se deterioró la función renal en ningún paciente, los parámetros de laboratorio tales como urea y creatinina se mantuvieron dentro de parámetros normales aún después del uso de la quimioterapia.

Las complicaciones del tratamiento con quimioterapia principalmente fueron de tipo infeccioso a nivel de vías aéreas inferiores (neumonía), que finalmente los llevó a la muerte a consecuencia de lesión pulmonar aguda. Las principales causas de muerte se dividieron en tres: actividad tumoral 58%, infecciosas 25% y hemorragia en 17%.

Los factores en contra en cuanto a actividad tumoral, fueron trombocitopenia, leucocitosis, DHL elevada por más de 750UI/L, y cuenta de promielocitos mayor de 60%. Esto en relación a que la causa de la falla al tratamiento, fue la invasión a médula ósea de blastos al momento del diagnóstico. En cuanto a infecciones, se encontró que factores como neutropenia, edad (60 años o más) leucopenia, infecciones por gérmenes nosocomiales como S. Aureus y P. Aeruginosa, les confiere menores posibilidades de recuperación, así como la neumonía grave que presentaron.

Los factores pronósticos favorables más relacionados (en los pacientes que tuvieron remisión completa) fueron: edad menor de 60 años, logro de RC en un periodo menor o igual a 4 semanas, corrección de los parámetros de coagulación tras iniciar el tratamiento con ATRA y cariotipo normal en citogenético. Mientras que los factores de pronóstico desfavorable fueron: edad mayor de 60 años, leucocitosis mayor de 25mil/mm³, trombocitopenia y determinación de DHL mayor de 750UI/L, traslocación en citogenético positiva t(15;17). (14)

La supervivencia encontrada en los pacientes que recibieron tratamiento con ATRA y quimioterapia y lograron RC, fue estimado a 5 años del 30%. Mientras que el 70% restante apenas logró una supervivencia a 1.5años, una vez diagnosticados con LPM. La supervivencia demostrada en el presente estudio está en relación a lo reportado en la literatura, de 20-35 a 5 años los pacientes que usaron ATRA en la terapia de inducción a la remisión. (1, 4)

La mejoría clínica y evolutiva en relación a implementar como parte del tratamiento ácido todo-transretinoico, se refleja en la mejoría de los tiempos de coagulación, normalizando los niveles de fibrinógeno en forma temprana, lo cual se considera inicio de la remisión completa en LPM. Se considera como parte de los cambios un incremento en el número de plaquetas, disminución de los leucocitos y un incremento de neutrófilos que se han tomado en consideración como parte del pronóstico en los pacientes con LPM. (5)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

Frecuentemente la resolución de la coagulopatía es el primer signo de respuesta al tratamiento con ácido todo-transretinoico. Esta función de coagulación incluye fibrinógeno, productos de degradación de fibrina y dímero D.

La mejoría en los parámetros bioquímicos y pruebas de coagulación se observan en un periodo de 5 días tras haber iniciado el ATRA.

Convencionalmente la quimioterapia antileucémica consiste en una combinación de antraciclina con citarabina, con esquema de quimioterapia 7+3, y en nuestro estudio reportamos una RC en 92% cuando se le agregó al tratamiento ATRA, lo cual se correlaciona con lo reportado en la literatura.

La supervivencia a 5 años fue del 30%, y el factor que más se relacionó a la supervivencia fue haber logrado la RC en menos de 4 semanas.

El decremento de promielocitos en aspirado de médula ósea es un dato indicativo de inducción a la remisión por ácido todo-transretinoico, y se manifiesta en la diferenciación de células neoplásicas inmaduras a granulocitos maduros.

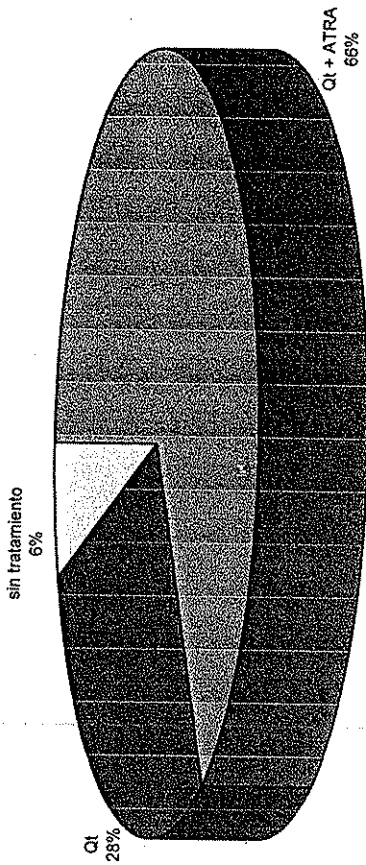
El decremento trascendente en aspirado de médula ósea ocurre en el curso de 3 a 4 semanas de tratamiento con ATRA.

El uso de ATRA como terapia agregada a la administración de quimioterapia tiene un profundo impacto en el sistema hemostático, con una rápida resolución en la LPM asociada a coagulopatía. El uso de ATRA en la terapia de inducción a la remisión en LPM confiere una RC en 90% de los casos.

La hipótesis queda probablemente más a favor de lo verdadero

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

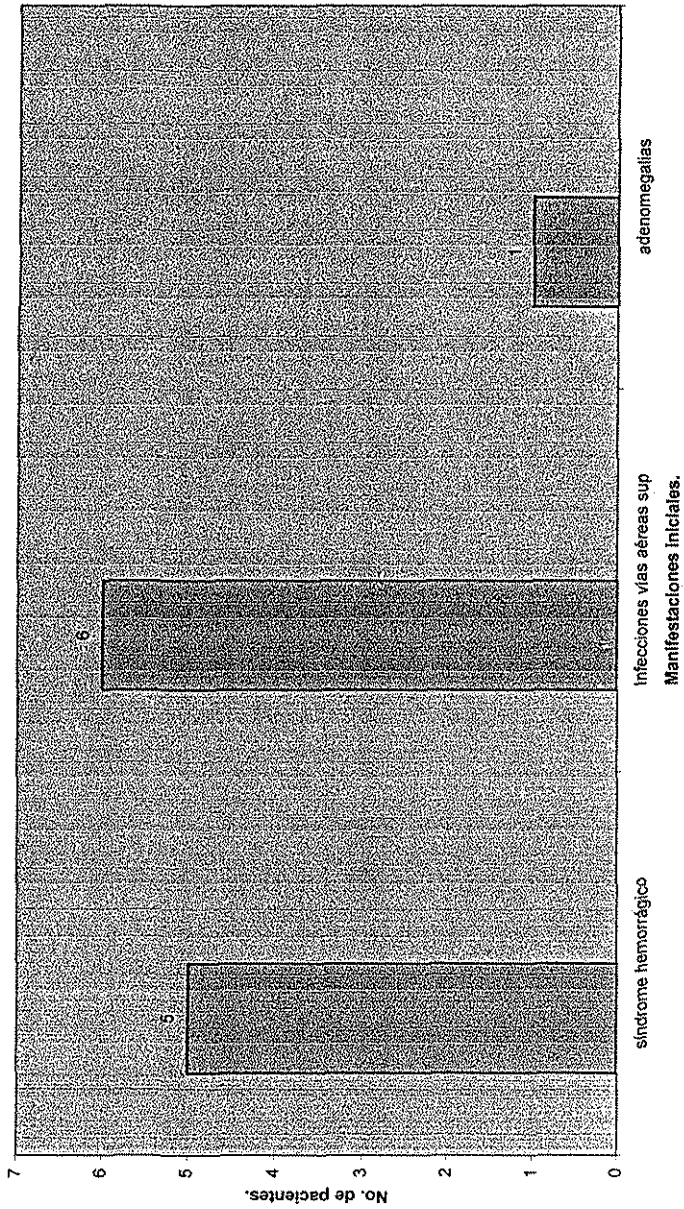
Gráfica 1. Tratamiento recibido.



Fuente: Archivo clínico. Hospital Juárez de México.

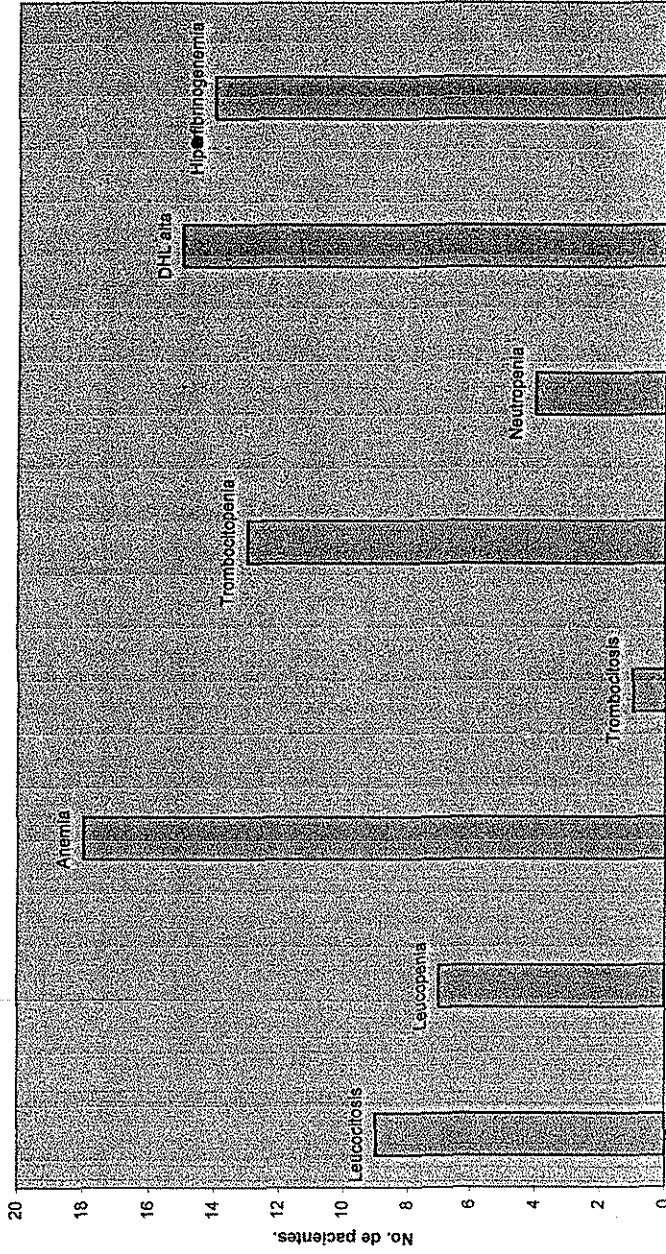
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 2. Manifestaciones iniciales principales.



Fuente: Archivo clínico. Hospital Juárez de México.

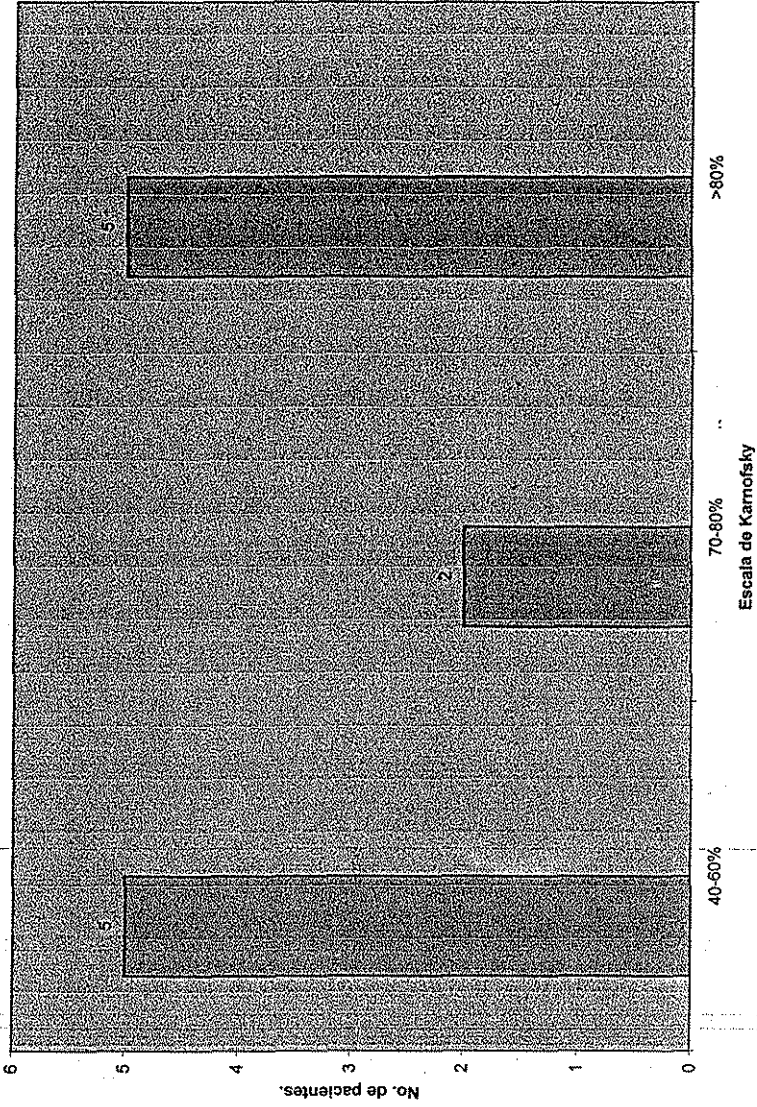
Gráfica 3. Parámetros de laboratorio al diagnóstico.



Parámetros de laboratorio.

Fuente: Archivo clínico Hospital Juárez de México.

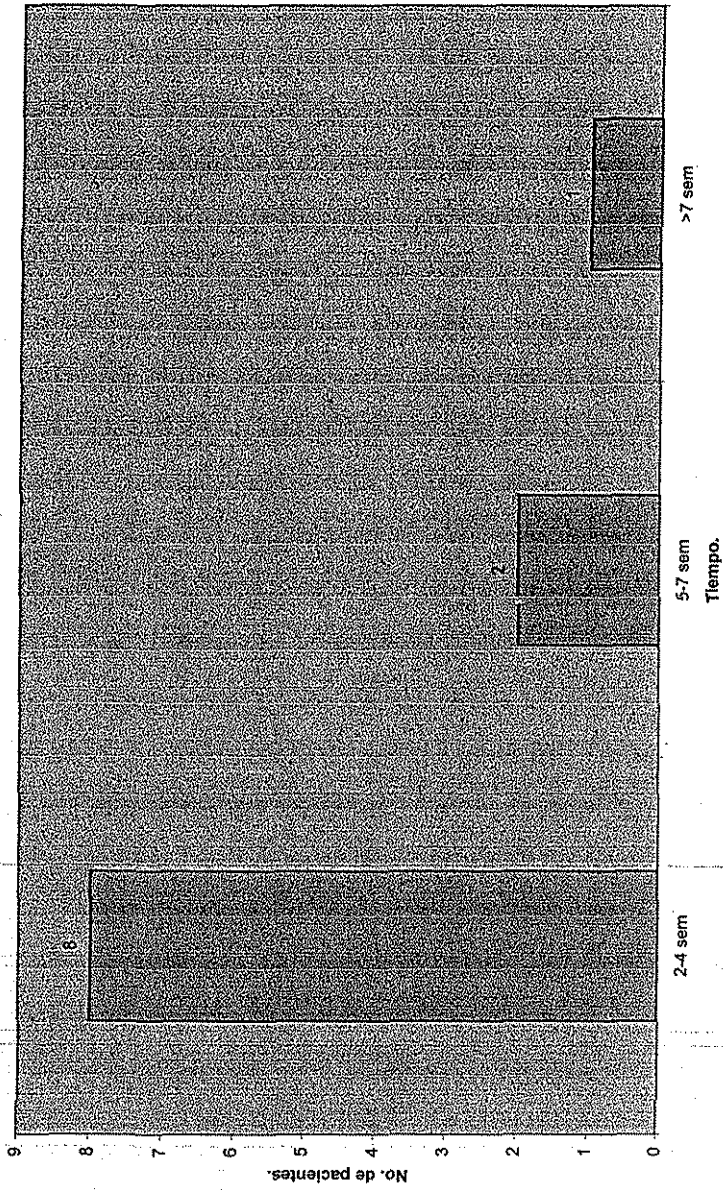
Gráfica 4. Karnofsky al diagnóstico.



Fuente: Archivo clínico. Hospital Juárez de México.

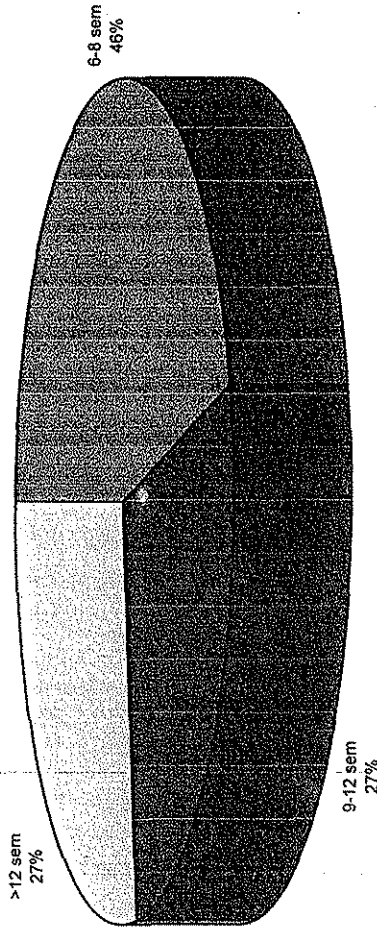
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 5. Tiempo en lograr la remisión completa.



Fuente: Archivo clínico. Laboratorio de Hematología. Departamento de Estadística. Hospital Juárez.

Gráfica 6. Duración de la remisión completa.

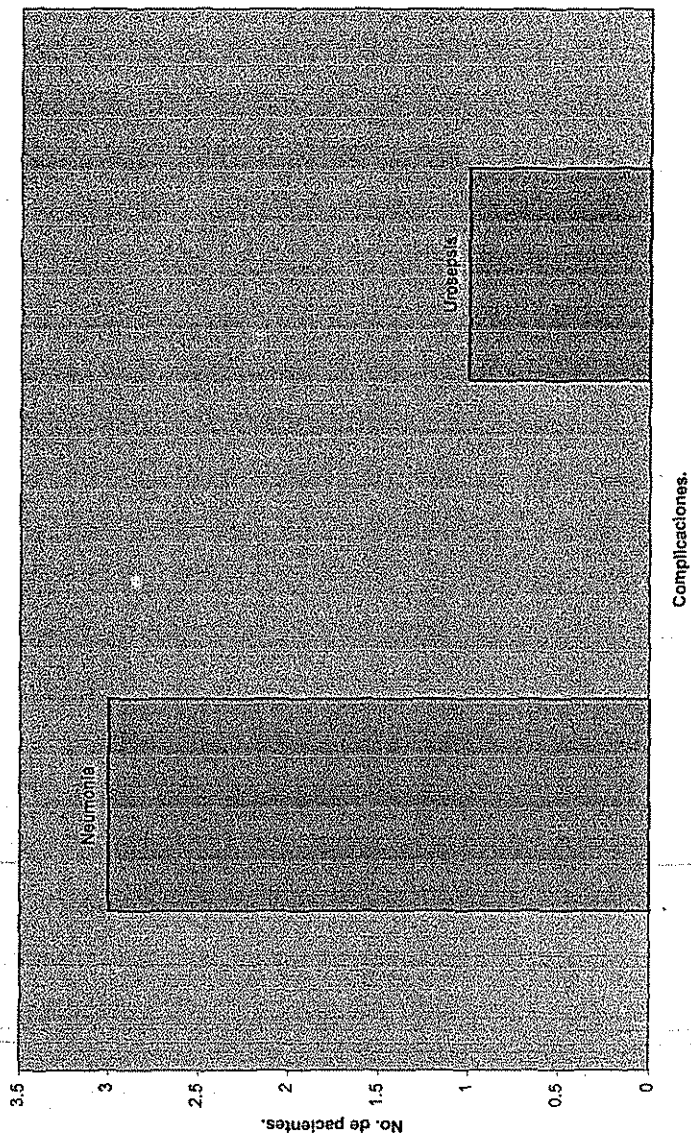


Fuente: Archivo clínico. Laboratorio clínico. Hospital Juárez de México.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA BIBLIOTECA

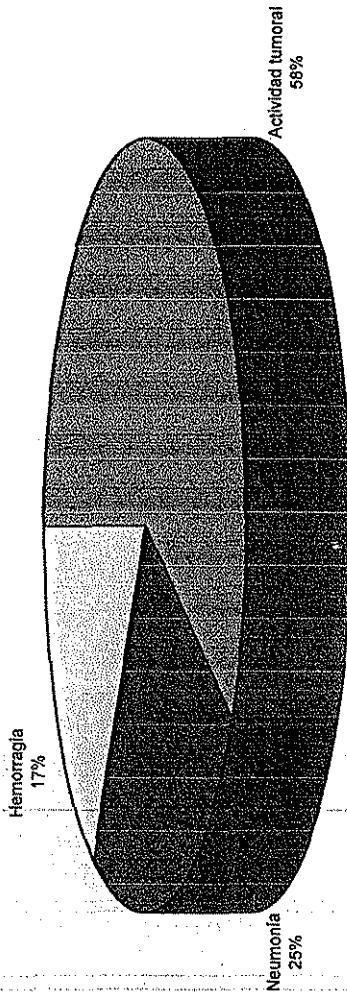
Gráfica 7. Complicaciones del tratamiento.



Fuente: Archivo clínico, Hospital Juárez de México.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 8. Causas de muerte.



Fuente: Archivo clínico. Departamento de estadística, Hospital Juárez de México.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA.

1.-Raymond P. Warrell, et al ; ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. NEJM 1999; 329(3): 177-189.

2.-Bassan R. Battista et al. SHORT-TERM TREATMENT FOR ADULT HYPERGRANULAR AND MICROGRANULAR ACUTE PROMYELOCYTIC. LEUKEMIA 1995; 9: 238-245.

3.-Rohatiner A.Lister, et al. ACUTE MYELOGENUS LEUKEMIA IN ADULTS. Leukemia 1996; 8: 479-482.

4.-Grignani F. , Fagioli M. Et al. ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA . Blood 1994; 10 (83): 1120-1135.

5.-Kantarjian HM , Keating MJ, et al. ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. Am J Med 1986; 80: 789-797.

6.-Cunningham I, Green TS et al, ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA: THERAPY RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS. Cancer 1998; 61: 7-13.

7.-Sanz MA, Jarque I, et al. ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA: TREATMENT RESULTS DURING A DECADE AT MEMORIAL HOSPITAL. Blood 1990; 73: 116-1122.

8.-Gralnick HR, Sultan. ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA MANIFESTATIONS AND MORPHOLOGIC CRITERIA. Br J Hematol 1995; 29: 373-376.

9.-Jones ME, Saleem A. ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA: A REVIEW. Am J Med 1999; 65: 673-677.

10.-Rodeghiero F, et al. LEUKEMIA REVIEW. Br J Hematol 1999; 23: 1190-1206.



11.-Martin S. Tallman, et al. CLINICAL DESCRIPTION OF 44 PATIENTS WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA WHO DEVELOPED THE RETINOIC ACID SYNDROME. Blood 2000; 95 (1): 90-95.

12.-Frederick R. Appelbaum, et al. ACUTE MYELOID LEUKEMIA. Hematology 2001; 36 (7).

13.-Tiziano Barburi, et al . THE IMPACT OF ALL-TRANS-RETINOIC ACID ON THE COAGULOPATHY OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. Blood 1998; 91 (9): 3093-3102.

14.-Bassan R., Battista R., et al. SHORT- TERM TREATMENT FOR ADULT HYPERGRANULAR AND MICROGRANULAR ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. Leukemia 1995; 9: 238-245.

15.-Tallman M.S., Kwann HC. Et al. REASSESSING THE HEMOSTATIC DISORDER ASSOCIATED WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. Blood 1995; 79 (54).

16.-Fenaux P., Le Deley MC, et al. EFFECT OF ALL-TRANSRETINOIC ACID IN NEWLY DIAGNOSED ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. RESULTS OF A MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL. Blood 1995; 82: 3241-3250.

17.-Rohatiner A., Lister TA., et al. ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA IN ADULTS. Leukemia 1996; 36 (4).

18.-Grignani F., Fagioli M. et al. ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA: FROM GENETICS TO TREATMENT. Blood 1995; 83 (10).

19.-Castaigne S.,Chomienne C. et al. ALL-TRANS RETINOIC ACID AS A DIFFERENTIATION THERAPY FOR ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. Blood 1998; 76: 1704-1716.

20.-Reddy VB, Kowal Vern A. et al. GLOBAL AND HEMOSTATIC MARKERS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA. Am J Clin Pathol 1998; 94 (4): 397-399.

21.-Dombret H, Scroboaci M, et al. COAGULATION DISORDERS ASSOCIATED WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA: CORRECTIVE EFFECT OF ALL-TRANS RETINOIC ACID. *Leukemia* 1995; 7 (2): 306-310.

22.-Kawai Y, Watanabe K et al. RAPID IMPROVEMENT OF COAGULOPATHY BY ALL-TRANS RETINOIC ACID IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. *Am J Hematol* 1994; 46: 184-190.

23.-Federic AB, Falanga et al. PROTEOLYSIS OF VON WILLEBRAND FACTOR IS DECREASED IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA BY TREATMENT WITH ALL-TRANS RETINOIC ACID. *Br J Haematol* 1996; 92: 733-743.

24.-De Stefano V, Teofili L, et al. EFFECT OF ALL-TRANS RETINOIC ACID ON PROCOAGULANT AND FIBRINOLYTIC ACTIVITIES OF CULTURED BLAST CELL FROM PATIENTS WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. *Blood* 1995; 86: 3535-3567.

25.-Gralnić HR, Abrall E. et al. STUDIES ON THE PROCOAGULANT AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF PROMYELOCYTES IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. *Br J Haematol* 1998; 24: 573-583.

26.-Kizaki K., Ishii H. et al. THROMBOMODULIN INDUCTION BY ALL-TRANS RETINOIC ACID IS INDEPENDENT OF HL-60 DIFFERENTIATION TO NEUTROPHILIC CELLS. *Tromb Haemost* 1996; 72 (6).

27.-Saito T, Koyama T et al. ANTICOAGULANT EFFECTS OF RETINOIC ACID ON LEUKEMIA CELLS. *Blood* 1996; 87 (7).

28.-Consonni R, Falanga A, et al. PML/ RAR ALFA DEPENDENCE OF TISSUE FACTOR REGULATION BY RETINOIDS IN PROMYELOCYTIC LEUKEMIA CELLS: COMPARISON WITH NORMAL MONOCYTES AND U937 CELLS. *Throm Haemost* 1997; 78: 198-205.

29.-Di Noto , Schiarone EM, et al . ALL-TRANS RETINOIC ACID PROMOTES A DIFFERENTIAL REGULATION OF ADHESION MOLECULES ON ACUTE MYELOID LEUKEMIA BLAST CELLS. *Br J Haematol* 1995; 88 (247).

30.-Marchetti M., Falanga A. et al. ALL-TRANS RETINOIC ACID INCREASES THE ADHETIÓN TO ENDOTELIUM OF THE ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA CELL LINE NB4. Br J Haematol 1996; 93: 360-378.

31.-Beutler E., Lichtman M, et al. WILLIAMS HEMATOLOGY, 6a edición, editorial Mc Graw Hill, USA 2001.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN