



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11218
10

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCITICA
AGUDA CON ATRA E IDARRUBICINA EN INDUCCION A
LA REMISION.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE: HEMATOLOGIA
P R E S E N T A:
DRA. ALICIA RIVERA TRUJILLO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASESORES

DRA. SUE CYNTHIA GOMEZ CORTES
DR. KEVIN ARTURO NACHO VARGAS.



Autorizo a la Dirección General de Dini.
UNAM a difundir en formato electrónico
contenido de mi trabajo de

NOMBRE: Alicia Trujillo
FECHA: 02/10/03
FIRMA: [Firma]

MEXICO, D. F.

2003.



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).

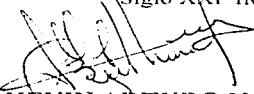
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

26 FEB 2003

DR ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
Jefe de La División de Educación Médica e Investigación
Hospital de Especialidades del Centro Médico
Nacional SXXI IMSS


DR LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA
Profesor Titular del Curso de Postgrado de Hematología
Jefe de Servicio de Hematología del Hospital de
Especialidades del Centro Médico Nacional
Siglo XXI IMSS


DRA SUE CYNTHIA GÓMEZ CORTÉS
Médico adscrito al Servicio de Hematología del Hospital de
Especialidades del Centro Médico Nacional
Siglo XXI IMSS


DR KEVIN ARTURO NACHO VARGAS
Médico adscrito al Servicio de Hematología del Hospital de
Especialidades del Centro Médico Nacional
Siglo XXI IMSS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

A Dios y a mis padres

Azael Trujillo y J. Jesús Rivera que han sido la guía de mi vida

A mis hermanos por el gran impulso en mis proyectos.

Compañeros y amigos

**Que han influido en mi preparación y por el gran apoyo incondicional de amigos
Alva Zaragoza, Francisco Zelaya y muy en especial a la Dra Susana Guerrero.**

A Rubén y Hazel

Por el amor y la paciencia para mi desarrollo profesional

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

	págs
Antecedentes	5
Planteamiento del problema	9
Hipótesis	10
Objetivo del estudio	11
Material, pacientes y métodos	12
Descripción de variables operativas	13
Resultados	17
Conclusiones	23
Bibliografía	24
Anexos	27

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I- ANTECEDENTES

La leucemia aguda promielocítica (LPA), fue reconocida por primera vez como una entidad clínica diferente a otras leucemias en la década de 1950¹. El término leucemia promielocítica fue introducido y aceptado a partir de 1957. La LPA es una forma de LMA que es biológicamente diferente de otras leucemias y ha sido clasificada por el grupo FAB como LMA M-3². Esta leucemia tiene características clínicas, morfológicas, citogenéticas, moleculares exclusivas y respuesta única a agentes que inducen diferenciación como son el Acido holo trans retinoico (ATRA) y el trióxido de arsénico³.

Esta enfermedad típicamente se presenta con diátesis hemorrágica, que se exacerba con la quimioterapia, lo que conduce a una alta tasa de mortalidad, fundamentalmente por hemorragia.

Los dos avances más importantes de la dos últimas décadas, en relación a esta enfermedad, son: 1) La identificación de la traslocación 15;17 con el reordenamiento PML-RAR α ; y 2) La introducción del ATRA como agente de terapia de diferenciación.

La LMA-M3 es más frecuente en población mestiza mexicana, en comparación a la caucásica. La frecuencia de LPA en relación a total de las leucemias mieloides agudas es e aproximadamente del 10%, sin embargo 5 estudios realizados en México y un estudio realizado en los Angeles (USA), encontraron una frecuencia del 25% del total de LMA en la población mestiza mexicana^{4, 5}. Los estudios llevados hasta ahora por lo menos llevan más de 8 años de seguimiento.

La experiencia acumulada desde la introducción, en 1986, del ácido holo-*trans* retinoico (ATRA) siendo su principal mecanismo de acción es el control de la diferenciación celular ejercido en una gran cantidad de tejidos incluyendo epitelios estratificados y planos así como en el desarrollo de SNC y hematopoyetico^{6,7}. Los receptores nucleares de ácido retinoico juega un papel preponderante en el mecanismo de acción de tretinoín, ya que ejerce un efecto de activadores de transcripción. El ácido retinoico regula la expresión de su propio receptor RAR- B^{8,9,10} y esto determina que deban tenerse las siguientes consideraciones en el diseño de un tratamiento de primera línea en leucemia promielocítica aguda (LPA):

1).-La sensibilidad de la LPA al ATRA está determinada genéticamente por la fusión PLM/RAR α , consecuencia de la t(15;17).¹¹ Por ello, la demostración de la anomalía cromosómica y/o su contrapartida molecular debe considerarse un criterio fundamental para instaurar un tratamiento específico¹².

2).-Los mejores resultados terapéuticos en términos de respuesta a la inducción, supervivencia libre de eventos y de enfermedad se han obtenido con la combinación de ATRA y quimioterapia en la inducción a la remisión.¹³ A su vez,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la administración simultánea de ATRA y quimioterapia se ha mostrado más eficaz que su administración secuencial¹⁴

3).-El posible beneficio adicional del arabinósido de citosina (ara-C) u otros agentes quimioterápicos no intercalantes en la inducción y/o consolidación no está bien establecido. En la era pre-ATRA, aunque no se llevaron a cabo estudios aleatorizados comparando distintos regímenes de inducción a la remisión en LPA, la adición de ara-C a daunorrubicina, con o sin otros agentes (Tioguanina o etopósido) no proporcionó mejores resultados que los obtenidos con altas dosis de daunorrubicina¹⁶⁻¹⁹ o idarrubicina sola²⁰⁻²¹. Asimismo entre los tratamientos con ATRA, a falta de estudios aleatorizados los que omitieron drogas intercalantes en la inducción¹³⁻²⁹ o en la consolidación²⁹ tampoco parecen tener una menor eficacia terapéutica.4).- La detección molecular de leucemia residual mínima con bajos niveles de sensibilidad tras la consolidación es un factor fuertemente predictivo de recaída hematológica²⁸, por lo que la obtención de una remisión molecular debe considerarse uno de los objetivos terapéuticos primarios.

Previo a la era pre-ATRA, la respuesta de LPA era de un 70% en inducción a remisión con tratamiento estandar (inducción a remisión 7+3 para LMA)³⁰. El grupo italiano y el grupo español, han diseñado protocolos para el tratamiento de pacientes con LPA PML/RAR α - positiva; este protocolo incluyó una inducción a la remisión con ATRA e idarrubicina. El grupo español a diferencia del italiano, suprimió los agentes quimioterápicos no intercalantes (citarabina y etopósido) en el tratamiento de consolidación manteniendo las mismas dosis y secuencia con idarrubicina y mitoxantrona que en el protocolo original del grupo italiano GIMEMA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Recientemente se han analizado una serie con los 123 primeros pacientes incluidos en el protocolo español¹⁴. Las principales conclusiones de este estudio fueron los excelentes resultados globales con el protocolo AIDA (italiano) modificado por el grupo español.

Inducción :

- RC: 109/123 (89%; IC 95%. 83 a 95)
- Muertes por complicaciones: 12 pacientes (10%), la mayoría por complicaciones hemorrágicas.
- Resistencias: 2
- La respuesta molecular (conversión a RT-PCR negativo) tras la inducción fue del 50%.

En el análisis de supervivencia:

La probabilidad actual de supervivencia y supervivencia libre de evento fue del 82% +- 4% y 79% +- 4% respectivamente.

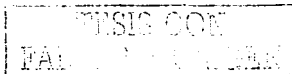
En los pacientes que alcanzaron RC, la supervivencia libre de enfermedad fue de 92% +- 3%.

Un análisis de las variables que pudieran determinar el riesgo de fracaso en la inducción Identificó a la edad (corte en 70 años) y al recuento de leucocitos (corte en $50 \times 10^9/L$) y las variables para determinar el riesgo de recaída la cuenta de leucocitos y plaquetas como los únicos factores con valor pronóstico independiente.

Estos resultados, fueron confirmados por el grupo español al realizar un meta-análisis de las series de GIMEMA y del PETHEMA e identificar el peso pronóstico independiente del recuento de leucocitos y de plaquetas en la supervivencia libre de enfermedad, permitiendo establecer unos grupos de riesgo de recaída en función de éstos 2 parámetros con los siguientes criterios:

- Riesgo bajo (SLE= 100%): Leucocitos $<10 \times 10^9/L$ y plaquetas $>40 \times 10^9/L$.
- Riesgo intermedio (SLE= 90%): Leucocitos $< 10 \times 10^9/L$ y plaquetas $< 40 \times 10^9/L$.
- Riesgo desfavorable (SLE= 70%): Leucocitos $> 10 \times 10^9/L$.

Ante éstos hallazgos, tanto el grupo italiano como el grupo español diseñan protocolos terapéuticos de la LPA PML/RAR α - positivo siguiendo una estrategia adaptada al riesgo de mortalidad precoz y recaída. Dicha estrategia adoptada por ambos grupos resultó en dos protocolos, distintos en algunos aspectos pero complementarios. Los excelentes resultados alcanzados con la combinación de ATRA e idarubicina (AIDA), en inducción a la remisión es dada en términos de eficacia antileucémica (1% de resistencias). Sin embargo los escasos fracasos observados en la inducción fueron por complicaciones hemorrágicas, éstas tuvieron un mayor impacto en las formas hiper-leucocitarias y en los pacientes



mayores de 70 años; por lo que se modifica la inducción a la remisión del modo siguiente :

- a) Reducción de la dosis de idarrubicina en los pacientes con más de 70 años a tres días en lugar de cuatro;
- b) Introducción de una profilaxis del síndrome de ATRA mediante la administración precoz de tratamiento con corticosteroides a todos los pacientes. Apparently la prednisona a bajas dosis de forma profiláctica puede reducir la incidencia y severidad del síndrome de ATRA, lo que podría tener un impacto favorable en la mortalidad hemorrágica;
- c) Tratamiento de la hiperfibrinólisis mediante el uso de un antifibrinolítico. Recientemente se ha descrito que las células de LPA presentan niveles anormalmente elevados de anexinas (especialmente anexina II) , y que éstos niveles elevados pueden proporcionar el mecanismo fundamental de las complicaciones hemorrágicas en la LPA al aumentar la producción de plasmina t-PA dependiente. Estos hallazgos sugieren nuevos argumentos para la introducción del ácido tranexámico en la profilaxis antihemorrágica de la LPA.

En relación con la consolidación, las modificaciones terapéuticas ajustadas al riesgo de recaída que se proponen, según el modelo predictivo antes comentado, son las siguientes:

en el grupo de "riesgo bajo", no realizar modificaciones a la consolidación que se empleó en el protocolo italiano original, la escasa probabilidad de recaída o abandono. En los grupos de " riesgo intermedio" y " riesgo alto", se añadirá ATRA a la quimioterapia, éste medicamento puede ser usado especialmente en los cursos que mostraron muy escasa toxicidad hematológica en el protocolo previo (cursos 1 y 3). La base racional de ésta modificación propuesta es el posible efecto antileucémico sinérgico demostrado por la asociación de ATRA y quimioterapia empleado en la inducción a la remisión. El incremento moderado de la quimioterapia se justifica por sí solo , especialmente si se tiene en cuenta la escasa toxicidad del esquema . En los pacientes con "riesgo alto", que significan aproximadamente un 20% de la LPA, parece razonable realizar una criopreservación de las células progenitoras hematopoyéticas para, posteriormente realizar un rescate con quimioterapia y trasplante autólogo en los casos de recaída molecular o hematológica.

Finalmente, el mantenimiento actual con ATRA trimestral, metotrexate semanal y mercaptopurina diaria es la terapia mejor conocida. Sin embargo, la toxicidad que condiciona la mercaptopurina a dosis de 90 mg/m²/día, obliga a una reducción de 50 mg/m²/día. Esta medida contribuye al cumplimiento del protocolo de mantenimiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los resultados obtenidos con esquemas generales de leucemia mioelóide aguda, son pobres para LPA aproximadamente 70%. Con el advenimiento de nuevas drogas como es ácido *holo-trans* retinoico ATRA en LPA se han reportado mejores respuestas en inducción a la remisión hasta de 90%..

El grupo Italiano (GIMEMA) y el grupo Español (PETHEMA) han diseñado protocolos con excelentes resultados globales.

No se ha evaluado éste esquema modificado en nuestro país por lo que nuestra interrogante a responder es:

¿Cuál es la eficacia en inducción a remisión con la combinación ATRA e idarrubicina en pacientes con LPA en Hospital de Especialidades CMN S XXI?.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. HIPOTESIS

La eficacia del tratamiento con ATRA e idarrubicina en inducción a la remisión de LPA es alta comparada con los esquemas habituales de quimioterapia estandar arac/ida 7/3, reportados en la literatura.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.- OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar la respuesta al tratamiento con ATRA e idarrubicina en inducción a la remisión en pacientes con leucemia promielocítica aguda de novo del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.- MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del HE CMN Siglo XXI del IMSS. En el periodo comprendido desde el primero de octubre del 2000 hasta el 31 de octubre del 2002.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variables independiente:

Tratamiento: ácido holo-trans retinoico: inicia desde el día 1 del esquema hasta lograr remisión completa ó hasta un máximo de 90 días. VO a dosis de 45 mg/m²/día.

Idarrubicina: 12 mg/m² los días 2, 4, 6 y 8 de tratamiento por infusión intravenosa lenta (20 minutos).

Edad: tomada en años cumplidos, y se estratificará en menores de 60 años y mayor de 60 años.

Sexo: se tomará de acuerdo al género, hombre, mujer.

Cuenta de leucocitos basal: se tomará la cuenta $<10 \times 10^9/L$ y $>10 \times 10^9/L$.

Variable dependiente: Respuesta de inducción a la remisión. Variable nominal.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión

Edad < 75 años y > 15 años.

ECOG < 3 .

Diagnóstico morfológico de M3 o M3v.

Diagnóstico genético : t(15;17), reordenamiento PML-RAR α o positividad

FEV1 $> 50\%$

Cr y BT < 2 mg/dl

Expectativa de vida > 48 hrs

Criterios de no inclusión

Criterios de exclusión

Cardiotoxicidad aguda

El paciente desea salir del protocolo

No contar con terapia de soporte adecuada

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

Leucemia mieloide aguda promielocítica: Enfermedad maligna de tejido hematopoyético que es caracterizada por una proliferación de promielocitos anormales, donde los bastones de Auer en empalizada son habituales.

Remisión completa: médula ósea con menos del 5% de blastos
No respuesta: persistencia de alteraciones morfológicas.

Selección de la muestra: No se tomará tamaño de muestra por ser estudio retrospectivo, no tiene controles, y la incidencia es baja (25%)^{4,5}. Por lo que se estimará poder estadístico con el número de pacientes que se tienen disponibles.

6.- PROCEDIMIENTOS

I. REGISTRO DE PACIENTES

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

II.-PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

A.- inducción a la Remisión. *Tratamiento quimioterápico*

Acido holo-trans retinoico, se administra desde el día 1 por vía oral a una dosis de 45 mg/m²/día fraccionado en dos dosis.

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Idarrubicina 12 mg/m² los días 2,4,6 y 8 de tratamiento por infusión intravenosa Lenta (20 minutos).

Medidas de soporte

- Prednisona, 0,5 mg/kg/día días 1 a 15.
- Ácido tranexámico (si está disponible) 100 mg/kg/día en infusión continua, si plaquetas < de 50x10⁹/L o signos clínicos biológicos evidentes de coagulopatía. Se suspenderá éste tratamiento si los recuentos de plaquetas son superiores.
- Concentrados de plaquetas para mantener los recuentos por encima por 30 x 10⁹/L durante los primeros 10 días y concentrados de hemafíes para mantener cifras de hemoglobina superiores a 10 gr.
- No deberá utilizarse heparina profiláctica.

Modificaciones del tratamiento.

El tratamiento con ATRA se podrá suspender temporalmente cuando se den las siguientes complicaciones.

- a- Síndrome de ATRA: ante la aparición de distrés respiratorio, infiltrados pulmonares, derrame pleural o pericárdico, hipoxemia, hipotensión, edemas periféricos o ganancia de peso, con presencia o no de hiperleucocitosis y de otras causas se debe de sospechar la presencia de un síndrome de ATRA. En tal caso se tomarán en forma inmediata las siguientes medidas:
 - suspensión temporal del tratamiento con ATRA.
 - Dexametasona 10 mg/12 hrs IV hasta que el cuadro remita.
 - En algunos casos se considerará la administración de furosemide.

- b- Síndrome de pseudotumor cerebri: en casos de cefalea grave con nauseas, vómitos y trastornos visuales, especialmente en edades pediátricas, a medida es necesaria la suspensión temporal de ATRA y recurrir a opiáceos.

- c- Hepatotoxicidad: Un aumento de la bilirrubina sérica, AST/ALT o fosfatasa alcalina cinco veces los valores normales obligará a suspender temporalmente el ATRA.

III - MONITORIZACION DE PARAMETROS CLINICOS Y ANALITICOS.

A.-Evaluación inicial.

Exploración física: estado general (sistema OMS de valoración), alteraciones hemorrágicas, fiebre, infecciones.

Biometría hemática y frotis de sangre periférica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aspirado de médula ósea para estudio morfológico, citoquímico de inmunofenotipo, citogenético y molecular.

Hemostasia y coagulación: TP, TTPa, TT, fibrinógeno, PDF, DD.

Química sanguínea: glucosa, BUN, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, DHL, sodio, potasio, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos.

ECG y ecocardiograma con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

B.-Seguimiento durante la inducción a la remisión.

Exámen físico completo diario, recogiendo especialmente eventos hemorrágicos, peso diario.

BH diaria, durante la primera semana y después tres veces por semana.

Hemostasia y coagulación: TP, TTPa, TT, fibrinógeno PDF, Dímeros D diario durante una semana o normalización de la coagulopatía y después dos veces por semana.

QS: glucosa, BUN, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, DHL, sodio, potasio, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos. Se efectuará 2-3 veces por semana.

Aspirado de médula ósea: El primer aspirado se efectuará el día 15 post-quimioterapia y después con una periodicidad semanal hasta la documentación de remisión completa o fracaso.

III- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La naturaleza de las variables son: Mediana y porcentajes de respuesta a la inducción a remisión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.-RECOLECCION DE DATOS

Todas las hojas de recolección de datos, concernientes al diagnóstico e inducción a la remisión, deberán ser debidamente llenadas y ser entregadas a la mayor brevedad a los coordinadores del protocolo. Se llenarán las siguientes hojas:

- Registro de los pacientes al diagnóstico.
- Datos de la inducción la remisión al concluir ésta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Del primero de octubre del año 2000 a 31 de octubre del año 2002 se ingresaron al servicio de Hematología de CMN SXXI, 19 pacientes con diagnóstico de LMA M3 (10 hombres y 9 mujeres). Se excluyeron 5 pacientes: 3 por no recibir tratamiento con ATRA, 2 no se encontró expediente clínico. Una mujer presentó muerte temprana (2 días de haber recibido el tratamiento) documentando infarto agudo al miocardio; la cual no se evaluó respuesta.

Se incluyeron al estudio 13 pacientes, 7 hombres (53.8%), 6 mujeres (46.1%), con rango de edad 17-46 años (mediana de 36.6 \pm 9.5 años). Características demográficas ver Tabla 1. Solo un caso fue M3 variante (hipo-micro granular), dos pacientes contaron con cariotipo al ingreso siendo normal.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS (tabla 1)

PACIENTES	14
SEXO	
Mujeres	7 (50%)
Hombres	7 (50%)
EDAD	
< 60 años	14 (100%)
> 60 años	0
EXPOSICION A MIELOTOXICOS	
SI	6 (42.8%)
NO	8 (57.1%)
ANTECEDENTES FAM. NEOPLAICOS	
SI	4 (28.5%)
NO	10 (71.4%)
LEUCOCITOS	
>10 X 10 ⁹ /L	5(35.7%)
<10 X 10 ⁹ /L	9 (64.2%)
PLAQUETAS	
>40 X 10 ⁹ /L	5(35.7%)
<40 X 10 ⁹ /L	9(64.2%)
FAB SUBTIPO	
LMA M3v	1 (7.1%)
LMA típica	13 (92.8%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los parámetros hematológicos de laboratorio son: BH La mediana de plaquetas $36.8 \times 10^9/L$, leucocitos $1.2 \times 10^9/L$, neutrófilos $0.2 \times 10^9/L$, Hb 8.4gr/dl.

En todos los casos cursaron con MO hiper celular al diagnóstico, el nivel de DHL estuvo elevada en el 92% (12 casos) con una mediana de 664 UI. Los datos clínicos al diagnóstico se caracterizaron por síndrome hemorrágico: 8 casos cutáneo (61.5%), STDA 3 casos (23%), mucosas 2 casos (15.3%), un caso STDB (7.6%), epistaxis 1 caso (7.6%), un caso sin evidencia de hemorragia (7.6%) ver fig 1. Con manifestaciones de coagulopatía: fibrinolisis 8 casos (61.5%), CID 4 casos (30.7%). Un caso sin datos de coagulopatía (7.6%). Ver Fig 2.

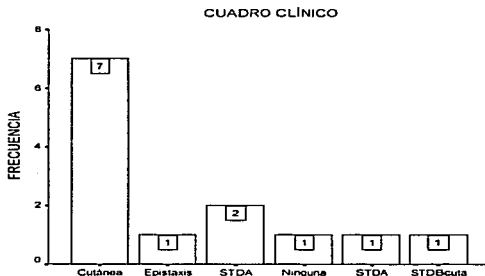


Fig 1.

STDB: sangrado e tubo digestivo bajo. STDA: sangrado de tubo digestivo alto, CID: Coagulación intravascular diseminada, * trombosis en subclavia sitio de colocación de cateter.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

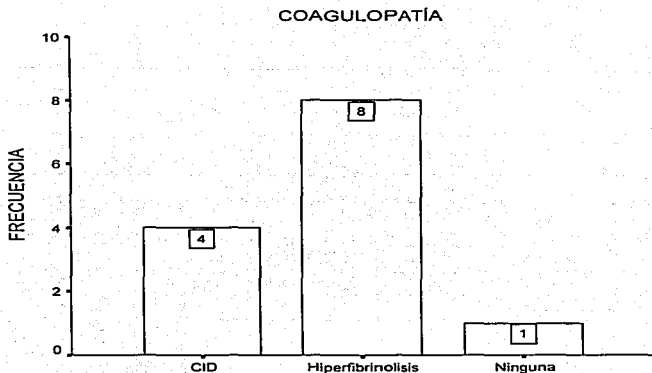


Fig 2.
CID: Coagulación intravascular diseminada.

Immunofenotipo no se realizó en 4 pacientes; 8 de 9 pacientes (72%) CD13+, 8 de 9 pacientes (72%) MPO +, 5 pacientes (55%) CD33, 4 pacientes (44%) CD117, 2 pacientes (22%) CD11b, un paciente (11.1%) CD34.

Los grupos de riesgo de acuerdo a la cuenta de leucocitos y plaquetas basales: 5 (35.7%) riesgo desfavorable, riesgo intermedio 6 (42.8%), riesgo bajo 3 (21.4%)

Las complicaciones inherentes al nadir de IR invariablemente con toxicidad hematológica desde Grado I (2 pacientes), Grado II (3 pacientes), Grado III (5 pacientes), Grado IV (3 pacientes), 2 pacientes (15.3%) con trombosis en el sitio de colocación de catéter central, 3 pacientes con absceso, anal 2 (15.3%), amigdalino 1 (7.6%). tabla 2.

GRADO DE TOXICIDAD POST QUIMIOTERAPIA (tabla 2)

	I	II	III	IV
Hematológica	2	3	5	3
Hepática	1	1		
SNC	2	1	1	
Infecciones	2	1	3	

La recuperación hematológica fue variable, logrando $>0.5 \times 10^9/L$ en un promedio de 18.4 días DS 9.4, $>1.0 \times 10^9/L$ con una recuperación de 18.04 días DS 15.4, la recuperación plaquetaria a $> 20 \times 10^9/L$ recuperando en 24.2 días con DS 11.2, y $> 50 \times 10^9/L$ de plaquetas con un promedio de 37.2 días de recuperación con DS 12.5.

El tratamiento en general fue bien tolerado, se registró una muerte temprana por infarto agudo al miocardio en la paciente No 14 de 23 años de edad sin antecedente de importancia, otro paciente falleció posterior a recaída durante la terapia de rescate. Se observa una pronta recuperación hematológica específicamente en los pacientes No 1 y 9 asociada seguramente al tiempo de evolución de la enfermedad antes de iniciar terapia específica.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO IR DE AIDA (tabla 3)

DROGA	DIAS											90	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
ATRA	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
IDARRUBUCINA		*		*		*		*		*		*	

ATRA: ácido . all trans retinoico 45 mg/m²/ día VO X 90 días ó alcanzar RC.
 IDARRUBUCINA: 12 mg/m² c/48 hrs por 4 dosis.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

La respuesta se evaluó a los 42 días de haber iniciado la terapia con AIDA en IR, donde se completaron las cuatro dosis de idarrubicina en todos los pacientes en el caso de ATRA (rango de 30-47 días) mediana de 39 días, Q25 42 días, IC 95% con una supervivencia del 46% . ver fig 3. Y la supervivencia en relación a meses de RC con una mediana de 10 meses, Q25 23 días (IC 95%) fig 4. de los 13 pacientes que recibieron la terapia de IR lograron RC.

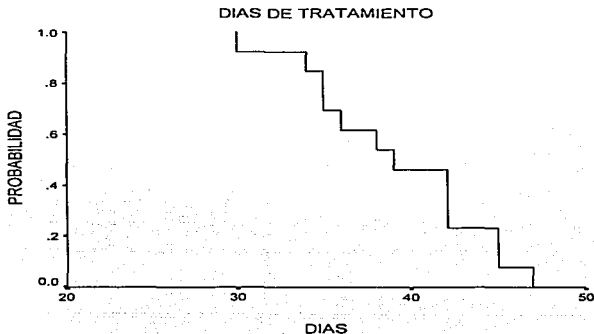


fig 3. Curva de supervivencia KAPLAN-MEYER.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

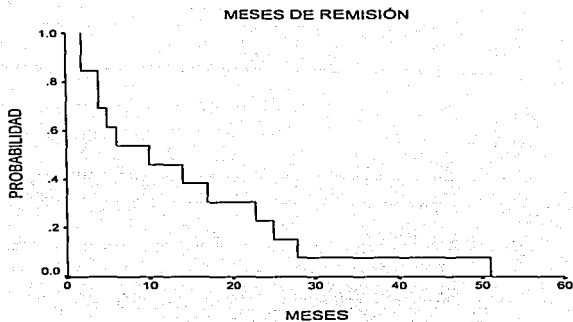


Fig 4. Curva de supervivencia KAPLAN- MEYER.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.

La leucemia mieloide aguda M3 es dentro del grupo de las leucemias mieloblásticas poco frecuente. En el periodo de estudio del primero de octubre del año 2000 al 31 de octubre del año 2002 se diagnosticaron 19 pacientes de los cuales 14 cumplieron criterios para ser incluidos en el estudio de éstos el 35.7% pertenece al grupo de alto riesgo, así como en la literatura se reporta mayor frecuencia en el grupo de riesgo bajo, como es el caso.

El tratamiento para LMA M3 ha evolucionado mucho a la luz del conocimiento actual, anteriormente se trataba como el resto de las leucemias mieloideas agudas con quimioterapia sistémica con arabinosido de citocina y antraciclinas con un porcentaje de RC de un 60-70% y la morbimortalidad hasta de un 30%; sin embargo con el conocimiento de la biología de la enfermedad y la aparición de nuevos fármacos como el ATRA que ha sido posible mejorar los porcentajes de respuesta y disminuir la morbimortalidad de la enfermedad.

En nuestro estudio obtuvimos RC en el 100% de los pacientes que recibieron el total de Inducción a Remisión con ATRA / Idarrubicina y únicamente tuvimos una muerte temprana secundaria a la enfermedad de base. Asociada a coagulopatía (infarto agudo del miocardio) que frecuentemente se presenta en éstos pacientes (7.1%).

A sí mismo podemos comprobar que como está referido en la literatura los pacientes logran remisión con un promedio de 39 días de tratamiento (ATRA).

Se analizó las alteraciones de la coagulación más frecuentes siendo relevante la asociación de CID con cuenta de plaquetas > elevada (>40 X 10⁹/L), que en aquellos casos con fibrinólisis anormal primaria. Es de relevancia hacer notar que los pacientes que cursaron con coagulopatía se resolvió en un máximo de 48 hrs con manejo de soporte transfusional y ATRA.

La mayoría de los pacientes cursaron con mielosupresión sin embargo en ningún caso falleció secundario a neutropenia y/o infección. La toxicidad asociada a QT fue de 35% Grado III-IV de la OMS.

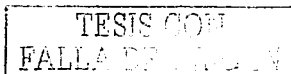
En la mayoría de los casos no fue posible realizar estudio de cariotipo al diagnóstico ni durante el seguimiento.

La mediana de 15 meses de seguimiento, únicamente un paciente presentó recaída en médula ósea y posteriormente a SNC siendo éste paciente de alto riesgo, por lo que es muy probable que los pacientes de alto riesgo requieran profilaxis a SNC.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.-BIBLIOGRAFIA

- 1.-Warrel I R, Degos L et al. Acute Promyelocytic Leukemia. N Engl J Med (1993) 329: 177-189
- 2.-Bennet JM et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. Annals of Internal Medicine 1985; 103:620-5.
- 3.-Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, et al. evidence for a 15:17 traslocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. Am J Med 1984; 76:827.
- 4.-Ruiz Arguelles et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia in Mexican mestizos. A multicenter study. Br J Haematol 1998; 102 (suppl 1): 37.
- 5.-Arana-Trejo RM Gómez Morales. Et al. Cytogenetics Findings in 303 Mexican Patients with novo Acute Myeloblastic Leukemia. Arch of Med Research 1997;28:209-214.
- 6.-Eichner R: Epidermal effects of retinoids in vitrom studies. J Am Acad. Dermatol.15:789-97 1986.
- 7.-Lotan R. Effects of vitamin A and its analogs (retinoids) on normal and neoplastic cells. Biochem. Biophys. Acta 605:33-91 1980.
- 8.-Brand N Petrovich M, Crust A, Chambon P. The Marchio A, et al. Identification of a second retinoic acid receptor. Nature 332:850-53, 1998.
- 9.-Giguere v, Ong ES, Segui P, et al. Identification a receptor for the morphogen retinoic acid nature 330:624-29, 1987.
- 10.-Green S, Chambon P, Nuclear receptor enhance our understanding of transcription regulation. Trends genet. 4:309-14, 1988.
- 11.-Miller WH Jr., Kakizuka A, Frankel SR, Warrell RP Jr, DeBlasio A, levine K, Evans RM, Dmitrovsky E: Reverse transcription polymerase chain reaction for the rearranged retinoic acid receptor α clarifies diagnosis and detects minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 89: 2694, 1992.
- 12.-Slack JL: Recent advances in the biology and treatment of acute promyelocytic leukemia. Educational Book of the 34th Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Los Angeles, CA 1998. P.54-65.
- 13.- Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, Luciano A, Barbui T, Bernasconi C, Brocchia G, - Cerri R, Falda M, Fioritoni G, Leone F, Liso V, Petti MC, Rodeghiero F, Saglio G, Vegna ML, Visani G, Jhen U, Willinze R, Muus P, Pelicci PG, Biondi A. Lo Co-- Co F: Molecular Remission in PML/RAR α positivo acute promyelocytic leukemia by Combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Blood 90:1014. 1997.



14.- Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H, Guerci A, Duarte M, Daniel MT, Bowen D, Huebner G, Bauters F, Fegueux N, Fey M, Zans MA, Lowenberg B, Maloisel F, Auzanneu G, Sadoun A, Gardin C, Bastion D, Ganser A, Jacky E, Dombret H, Chastang C, Degos L, and the European APL 91 Group: Effect of all-trans retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *Blood* 82: 3241, 1993.

15.-Frankel SR, Eardley A, Heller G, Berman E, Miller WH Jr, Dmitrvsky E, Warrell R. All trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Results of the New York -- Study. *Ann Intern Med* 120: 278, 1994.

16.-Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Wheatley K, on behalf of the UK MRC Adult Leukemia Working Party: All-trans retinoic acid given concurrently with induction chemotherapy improves the outcome of APL: Results of the UK MRC ATRA trial. *Blood* 90: 330*, 1997 (abstr).

17.-Tellman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, Shepherd L, Willman Ch, Bloomfield CD, Rowe JM, Wiernick PH: All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N England J Med* 337: 1201, 1997.

18.-Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, Omoto E, Akiyama H, Tsubaky K, Saito K, Kuriyama K, Oh K, Kitano K, Miyahuaki S, Takeyama K, Yamada O, Nishikawa K, Takahashi M, Matsuda S, Othake S, Suzushima H, Emi N, and Onho R, for the Japan Adult Leukemia Study Group: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 16:78, 1998.

19.- Fenaux P, Chastang C, Chervet S, Sanz MA, Dombret H, Archimbaud E, Fey M, Rayon C, Huguet F, Sotto JJ, Gardin C, Makhoul CP, Travade P, Solary E, Fegueux N, Bordessoule D, San Miguel J, Link H, Desablens B, Stamatoullas A, Deconinck E, Malosel F, Castaigne S, Preudhomme C, Degos L. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 94: 1192-1200: 1999.

20.-Head D, Kopecky KJ, Weick J, Files JC, Ryan D, Foukar K, Montiel M, Bickers J, Fishleder A, Miller M: Effect of aggressive daunomycin therapy on survival in acute promyelocytic leukemia *Blood* 85:1717, 1995.

21.-Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon MF. Acute promyelocytic leukemia. Results of treatment by daunorubicin. *Blood* 41:489, 1973.
Sanz MA, Jarque I, Martin G, Lorenzo I, Martinez J, Rafecas J, Pastor E, Sayas MJ, Sanz G, Gomis F. Acute promyelocytic leukemia. Therapy results and prognostic factors. *Cancer* 61:7, 1988.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 22.-Petti MC, Avisati G, Amadori S, Baccarani M, Guarini AR, Papa G, Rosti GA, Tura S, Mandelli F: Acute Promyelocytic Leukemia: clinical aspects and results of treatment in 62 patients. *Haematologica*: 72:151, 1987.
- 23.-Marty M, Ganem G, Fisher J, Flandrin G, Berger G, Schaison G, Degos L: Leucémie aigue promyelocitaire: etude retrospective de 119 malades traités par daunorubicine. *Nouv Rev Fr Hematol* 26:371, 1984.
- 24.-Avvisati G, Mandelli F, Petti MC, Vegna ML, Spadea A, Liso V, Aspecchia G, Bernasconi C, Alessandrino EP, Piatti C, Carella AM: Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin) as single agent for remission induction of previously untreated acute promyelocytic leukemia: A pilot study of the Italian cooperative group GIMEMA. *Eur J Haematol* 44: 257, 1990.
- 25.-Estey E, Thall PF, Pierce S, Kantarjian H, Keating M: Treatment M of newlydiagnosed acute promyelocytic leukemia without citarabine. *J Clin Oncol* 15: 483, 1993.
- 26.-Diverio D, Rossi V, Avvisati G, Desantis S, Pistilli A, Pane F, Saggio G, Martinelli G, Petti MC, Santoro A, Pelicci PG, Mandelli F, Biondi A, Lo Coco F: Early detection of relapse by prospective RT-PCR analysis of the PML/RARA fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter "AIDA" trial. *Blood* 92: 784, 1998.
- 27.-Sanz MA, Martín G, Rayon C, Esteve J, Gonzalez M, Diaz Mediavilla J., Bolufer P, Barragán E, Terol MJ, González JD, Colomer D, Chillón C, Rivas C, Gómez T, Ribera JM, Borstein R, Román J, Calasanz MJ, Arias J, Alvarez C, Ramos F, Deben G for the PETHEMA Group. A modified AIDA protocol with anthracycline- based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARA-positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1-8.
- 28.-Sanz MA, Lo coco F, Martín G, Avvisati G, Barbui T, Diaz Mediavilla J, Fioritoni G, González JD, Liso V, Esteve J, Ferrara F, Ribera JM, Mandelli F. A meta-analysis of the GIMEMA and PETHEMA protocols for acute promyelocytic leukemia. Role of non anthracyclines drugs in consolidation and prognostic factors. *ASH Meeting*. New Orleans. 1999.
- 29.-Menell JS, Caseraman GM, Jacovina AT, mCLAughlin MA, Lev EA, Hajjar KA. Anexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340:994-1004).
- 30.-Wiernik PH, Banks PL, Case DC et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1992;79:313-319.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO No 1

CLASIFICACION DE LA FAB

NOMENCLATURA	MORFOLOGIA	CITOQUIMICA	CITOGENETICA
M0	Mieloblastos indiferenciados	<3% mieloperixidasa positiva	-----
M1	Mieloblastos maduración	sin >de 3% peroxidasa positiva	t(9;22), inv(3).
M2	Mieloblastos maduración	con Peroxidasa positiva en células con maduración	T(12p)
M3	Promielocitos anormales.	Peroxidasa, cloroacetato esterase y Suda Negro positivo	T(15;17)
M3 variante	Promielos micro, bilobulados hipergranulares	e	
M4	Mieloblastos monoblastos	Peroxidasa, cloroacetato esterasa. SN> 20% positivo.	Inv(16)
M5	Monoblastos Promonocitos/monos Variante de eritrofagocitosis.	Butirato esterasea positiva.	t(9;11) t(8;16)
M6 ERITROLEUCEMIA	>50% eritroblastos, >30% de blastos	PAS positivo en difuso eritroblastos, peroxidasa positiva.	
M7 MEGACARIOBLASTICA		PAS positivo granular	t(1;22), del(-5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO No 2

CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA.

ECOG	CALIDAD DE VIDA
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas sus actividades. Pre- enfermedad sin restricciones
1	Restricción a actividad física extenuante pero, ambulatorio y capaz de realizar trabajo en forma sedentaria o ligero (trabajo de oficina, trabajo de casa ligero)
2	Ambulatorio, capaz de realizar cuidado personal e incapaz de realizar algún tipo de trabajo, levantado y despierto > 50% de tiempo.
3	Capacidad e cuidado personal limitado, confinado a cama o silla >50%
4	Capaz de algún tipo de cuidado personal, totalmente confinado a cama o silla.
5	Muerto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO No 3

CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EXPULSIÓN DE VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI).

FEVI inicial normal	$\geq 50\%$
Cardiotoxicidad severa	FEVI $< 30\%$ en relación a FEVI basal
Cardiotoxicidad moderada	FEVI $< 15\%$ a un valor final de no menor al 45%.
Cardiotoxicidad leve	FEVI $< 10\%$ del basal.

Los pacientes con cardiotoxicidad de moderada a severa serán excluidos del estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCION REGIONAL SIGLO XXI
DELEGACION 3 SUROESTE DEL D.F.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G." C.M.N. S. XXI
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

21 DE FEBRERO, 2003

REF. 37.B5.09.2153/ 03

ACTA DEL COMITE LOCAL DE INVESTIGACION

Después de revisar y discutir la segunda versión del documento enviado por los autores, el protocolo:

195/02 " TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA CON ATRA E IDARRUBICINA EN INDUCCIÓN A LA REMISION "

El Comité Local de Investigación considera que ha superado las objeciones que originalmente se había propuesto para su aprobación.

Dictamen: APROBADO.

ATENTAMENTE
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DOCTOR
HECTOR AGUIRRE GAS
DIRECTOR

NHWR'

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN