



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOLÓGICAS, Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PROTOCOLO AIDA MODIFICADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA PROMELIÓCITICA AGUDA

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. ROSA BERENICE PERLA POSADA

MEDICO RESIDENTE DE 4º AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

U.M.A.E. DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN “LA RAZA” IMSS

ASESOR DE TESIS

DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ

M. EN C, HEMATOLOGIA PEDIATRICA Y TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

DE LA U.M.A.E. DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN “LA RAZA”



MEXICO, D.F. FEBRERO 2013

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA "CMN "LA RAZA"

HOJA DE FIRMAS

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DE LA U.M.A.E. DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN "LA RAZA"

DRA. LUZ ELENA BRAVO RIOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
DE LA U.M.A.E. DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN "LA RAZA"

DRA. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ
M. EN C, HEMATOLOGIA PEDIATRICA Y TRASPLANTE DE MEDULA OSEA
DE LA U.M.A.E. DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN "LA RAZA"

DRA. ROSA BERENICE PERLA POSADA
MEDICO RESIDENTE DE 4TO AÑO ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **25/02/2013**

M.C. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CARACTERISTICAS CLINICAS, BIOLOGICAS, Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PROTOCOLO AIDA MODIFICADO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3502-14

ATENTAMENTE


DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios, convencida estoy que sin el nada podemos hacer, gracias señor por permitirme llegar a cumplir esta meta, por tu amor, tu misericordia y tu ayuda en los tiempos de angustia, hoy puedo decir “Eben- Ezer” hasta aquí nos ayudo Jehová.

Agradezco a mis padres Héctor Antonio y Milady, por su gran esfuerzo y sacrificio que me permitieron llegar hasta este lugar y espero no haberlos defraudado.

A mis hermanos por su cariño y su apoyo incondicional.

A ti AMOR por tu paciencia y comprensión, por estar conmigo en los días grises y soleados, le pido a Dios nos permita formar una familia hermosa.

Agradezco profundamente y con mucho cariño a la Dra. Elva Jiménez mi asesor de tesis, ya que sin su esfuerzo, paciencia, dedicación y asesoría no hubiera sido posible realizar esta tesis, gracias por ser una excelente profesional, pero mejor ser humano, recordare su dedicación y consejos siempre.

Gracias a todos mis amigos, que han estado conmigo, en las buenas, malas y muy malas a lo largo de mi vida he pasado por momentos difíciles, pero Dios puso a cada uno de ustedes en mi camino, en los que encontré el apoyo para poder seguir, no quiero nombrarlos por no omitir ninguno pero sé que se darán por aludidos, Son la familia que supe escoger, Dios los bendiga siempre.

Agradezco también al servicio de laboratorio de hematología especial por las facilidades prestadas para realizar esta tesis.

De igual manera a cada uno de mis maestros, que participaron en mi desarrollo profesional sin su ayuda y sin sus conocimientos no estaría en donde me encuentro ahora.

INDICE

RESUMEN..... 6

ANTECEDENTES 8

JUSTIFICACION 17

OBJETIVOS 18

HIPOTESIS 18

MATERIAL Y METODOS..... 19

CRITERIOS DE RESPUESTA 20

ANALISIS ESTADISTICO..... 21

RESULTADOS..... 22

DISCUSION..... 30

CONCLUSIONES..... 33

BIBLIOGRAFIA 34

ANEXOS 39

RESUMEN

Título: Características Clínicas, Biológicas y Respuesta al Tratamiento con Protocolo AIDA Modificado en Pacientes Pediátricos con Leucemia Promielocítica Aguda.

Introducción: La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es distinta al resto de las Leucemias Mieloides Agudas por sus características clínicas, biológicas y citogenéticas, se emplea para su tratamiento un agente que induce diferenciación celular el ácido holo- trans-retinoico (ATRA) que forma parte del protocolo AIDA modificado. A partir del uso del ATRA los resultados han mejorado, al disminuir las muertes tempranas por hemorragias que caracteriza a este tipo de leucemia, y de ser un tipo de leucemia con un alto porcentaje de mortalidad, actualmente es el subtipo de leucemia mieloide aguda con mayor probabilidad de curación.

Objetivo: Conocer las características clínicas, biológicas y respuesta al tratamiento con protocolo AIDA modificado en pacientes pediátricos con LPA del Servicio de Hematología pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza

Material y Métodos: Se realizó un estudio de Cohorte retrospectiva observacional descriptiva, se incluyeron los expedientes clínicos de los pacientes menores de 16 años de edad, hombres o mujeres, con diagnóstico de LPA de *novo*, en cualquiera de sus variedades morfológicas y que fueron tratados con el protocolo de quimioterapia AIDA modificado en el período comprendido entre Enero del 2003 a Agosto del 2012.

Análisis Estadístico: Se utilizó el programa Excel para capturar los datos, se analizaron en el programa SPSS: se realizó estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas, se utilizó mediana como medida de tendencia central, valor mínimo y máximo. Las variables cualitativas se analizaron con Chi-cuadrada o mediante prueba exacta de Fisher, valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. El análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier.

Resultados: Se incluyeron en el estudio un total de 42 pacientes con diagnóstico de LPA, con una mediana de edad de 11 años (mínimo 1, máximo 15), fue más frecuente entre 9 y 15 años de edad, predominó en el género masculino (54.8%). La presentación clínica más común fue la hemorragia mucocutánea (73.8%) seguido de HIC y pulmonar como causas de muerte temprana, la presencia de infiltración extramedular, fue común principalmente adenomegalias (50%) y hepatomegalia (47.6%). Un alto porcentaje (61.9%) con CID así como con predominio de fibrinólisis en 7.1%, de las características biológicas, la mediana de leucocitos fue de 6950/ μL (mínimo 1000/ μL y máximo 325 000/ μL), y de plaquetas mediana de 17,200/ μL (mínimo 3000/ μL , máximo 129 000/ μL). El subtipo morfológico hipergranular fue de 76% y la variante hipogranular 24%, En nuestra población predominó el riesgo bajo (59.5). Para el análisis de la respuesta al tratamiento se excluyeron 17 pacientes (40%) por diferentes causas; 10(23.8%) por muerte temprana sin tratamiento y 16.6% por cambio de protocolo. De los 25 pacientes que se analizaron, el 100% alcanzaron remisión hematológica completa, con una mediana de 28 días (mínimo 21, máximo 53). De las complicaciones del tratamiento, predominó la fiebre y neutropenia. Permanecen vivos 22/25 pacientes (88%) y 3 fallecieron (12%), la supervivencia libre de enfermedad fue de 84%,

con una mediana de 1037 días (mínimo 96, máximo 3390). La supervivencia global fue de 88% a con una mediana de 1207 días (mínimo 124, máximo 3598) con seguimiento total de 9.8 años. No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo bajo o alto y recaída ($p=0.377$), tampoco entre riesgo bajo o alto y mortalidad ($p=0.645$).

Conclusiones: Las características clínicas y biológicas son similares a lo reportado en la literatura excepto la infiltración extramedular que fue mayor en nuestra población, ya sea por el retraso en su envío o porque la presentación es distinta en nuestra población. La variante hipogranular se presenta en un porcentaje bastante alto similar a lo reportado en otros estudios, que se asocia directamente con mayor coagulopatía como causa de muerte temprana, que en nuestra población sigue siendo el principal problema, sin tener la oportunidad de iniciar tratamiento que disminuya el riesgo de muerte. El ser riesgo bajo o alto no influyó significativamente para la recaída o mortalidad, probablemente porque ambos recibieron la misma intensidad de tratamiento. Lo que ya ha sido demostrado por el grupo PETHEMA que para el riesgo bajo la intensidad del tratamiento debe ser menor. Lo que servirá de base en nuestra población, para disminuir la intensidad del tratamiento en el riesgo bajo y disminuir la morbilidad y estancia hospitalaria. La toxicidad del esquema terapéutico fue tolerable y sus complicaciones en su mayoría no fueron la causa directa de la mortalidad, Con nuestros resultados de RC, SLE, SG, se demuestra la eficacia del protocolo AIDA modificado en población pediátrica, al ser comparados con otros grupos internacionales.

ANTECEDENTES

La Leucemia promielocítica aguda (LPA) fue descrita por primera vez por Bernard en 1959 y por Hillestad en 1975 y desde entonces los estudios de este tipo de leucemia han aportado grandes avances en su tratamiento; de ser un tipo de leucemia con un alto porcentaje de mortalidad, actualmente es el subtipo de Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) con mayor probabilidad de curación. La LPA es un subtipo distinto de las LMA, por sus características clínicas, morfológicas y citogenética. De acuerdo a la clasificación del grupo Franco Americano Británico, se denomina LMA-M3 y se caracteriza por la presencia en la Médula Ósea (MO) y sangre periférica de células inmaduras similares a los promielocitos normales; éstas células malignas muestran una translocación (t) cromosómica balanceada, recíproca, específica, la t (15:17) y clínicamente los pacientes cursan con hemorragias que ponen en peligro su vida ⁽¹⁻⁴⁾

La LPA es poco frecuente, se reporta entre 5 a 8% de los casos con LMA. ⁽²⁾ La incidencia de LPA varía ampliamente entre los diferentes países, con un aumento en Italia, Centro y Sur América ⁽⁴⁾.

Douer y cols en 1996 describieron una elevada frecuencia de LPA entre latinos con LMA del Centro Médico del Sur de California (37.5%); posteriormente realizan un estudio incluyendo toda la población de los Ángeles y reportan 24.3% ⁽⁵⁾. Los resultados anteriores son similares a lo reportado en varias series pequeñas en Nicaragua, Venezuela, Brasil e Italia ^(6, 7,8, 9). En nuestra población del Servicio de Hematología Pediátrica encontramos una frecuencia de 24%. ⁽¹⁰⁾

La LPA es menos frecuente en población pediátrica, la incidencia es mayor durante la segunda década, manteniéndose constante durante la vida adulta y disminuye después de los 60 años, predomina ligeramente en mujeres ⁽⁹⁾.

La etiopatogénesis de la LAP se desconoce. Sin embargo se han asociado algunos factores de riesgo tales como: variación estacional, predisposición genética, factores nutricionales, ocupacionales y ambientales; el sobrepeso y la obesidad también se ha asociado como de pobre respuesta al tratamiento ⁽¹¹⁻¹³⁾

La LPA en la MO se origina en la fase de promielocitos, se distinguen de los promielocitos normales porque son morfológicamente diferentes. Estas células son más grandes, con su núcleo plegado, bilobulado, o en forma de riñón, su citoplasma con pesados gránulos azurófilos y

paquetes de Bastones de Auer. Morfológicamente existen 4 tipos de LPA que son: A) la hipergranular o forma típica es la más común, representa aproximadamente el 75% de los casos. El citoplasma de estos promielocitos contienen gránulos densos, de color, rosa brillante, azul rojizo o púrpura oscuro-y frecuentemente contienen bastones de Auer, que son acumulaciones de material granular que contienen lisosomas, peroxidasa, enzimas lisosomales, y grandes inclusiones cristalinas. (B) la variante micro granular (hipo granular o a granular; M3v) representa aproximadamente el 25% de casos ⁽⁴⁾. En estas células el núcleo es bilobulado, los gránulos en el citoplasma son pequeños y oscuros, los bastones de Auer son poco frecuentes. (C) El subtipo micro granular híper basofílico tiene un aumento en la relación núcleo-citoplasma, el citoplasma muy basófilo que imita a micro megacariocitos, contienen pocos gránulos y sin bastones de Auer. (D) la variante PLZF-RAR alfa (M3R) tiene cromatina regular, condensada, hay pocos gránulos, y los bastones de Auer son raros en comparación con el subtipo hipergranular ⁽¹⁴⁾

En la LPA el inmunofenotipo es diferente al de las otras LMA. Característicamente hay expresión negativa para HLA-DR, y expresión negativa o baja para CD34, CD117, CD15, y positivos para los Antígenos (Ags) CD13, CD33 y CD19. Aunque la M3v expresamente fuertemente positivo el CD2, que es un marcador de Células T y le confiere mal pronóstico por su asociación con leucocitosis y el transcrito bcr 3 PML como lo demostraron Guglielmo y cols ⁽¹⁵⁾.

La alteración citogenética t 15:17, se identifica por cariotipo convencional, Aunque muchas veces no se obtienen resultados por la calidad de la muestra, y resulta más sensible la detección del gen híbrido PML/RAR alfa por Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo de igual manera en ocasiones es difícil contar con material adecuado por alta probabilidad de contaminación o degradación del ADN ¹⁶⁻¹⁸⁾.

La LPA es de inicio súbito, y clínicamente se caracteriza por la presencia de hemorragias hasta en el 80% a 90% de los pacientes, tendencia a desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID) o híper fibrinólisis principalmente en la M3v. Las hemorragias mucocutáneas son las más comunes, entre otras se encuentran la hemoptisis, hematuria, hemorragia transvaginal, melena, hematemesis, hemorragia pulmonar e intracraneana, esta última es la más grave y hasta el 20% como causa de muerte temprana antes de la introducción del ácido holo-trans retinoico (ATRA) ^(12,13) La organomegalia y/o adenomegalias e infiltración a SNC son muy raras (12.5%) ⁽¹⁹⁾.

Los principales determinantes en la patogénesis de la coagulopatía, son factores asociados a las propias células leucémicas. Estas células expresan proteínas con actividad procoagulante (APC), propiedades fibrinolíticas y proteolíticas; secretan citocinas inflamatorias como la interleucina 1β (IL- 1β) y el factor de necrosis tumoral α (FNT α). Los promielocitos leucémicos expresan al menos dos pro coagulantes conocidos: el factor tisular (FT) y el procoagulante del cáncer (PC), ambos con gran capacidad para activar la coagulación; también tienen propiedades fibrinolíticas y proteolíticas, ya que contienen activadores del plasminógeno: el activador del plasminógeno uroquinasa (u-PA) y el activador del plasminógeno tisular (t-PA) que activan el plasminógeno a plasmina para lisar el coágulo formado; liberan proteasas granulocíticas como la elastasa y la quimiotripsina con actividad proteolítica. Recientemente algunos investigadores han demostrado que los blastos de la LPA expresan un incremento en la actividad fibrinolítica asociada a la expresión excesiva de Anexina II. La producción de citocinas inflamatorias como la IL- 1β y el FNT α actúan como endotoxinas en el endotelio vascular, favoreciendo la expresión de FT por las células endoteliales (CE) y disminuyen la expresión de la trombosmodulina (TM) para evitar la activación de la Proteína C (PC); además estimulan a las CE para producir inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I) confiriéndole un potencial protrombótico al endotelio. Estas citocinas además incrementan la expresión de moléculas de adhesión por las CE favoreciendo la adhesión de las células leucémicas a las CE y a la matriz de las mismas, ocasionando daño endotelial promoviendo la activación de la coagulación⁽²⁰⁻²⁴⁾.

En general al diagnóstico los pacientes con LPA clásica cursan con pancitopenia, en el estudio del grupo Italiano (AIEOP) reportan una media de Hb de 7.8gr/dl y en 4 grupos de estudios europeos e Italiano (GIMEMA) y español PETHEMA de LPA en niños reportan cifras medias de plaquetas entre 17 000 y 22 000/ μ L y la cuenta de leucocitos oscila entre 3.95 a 6.5 x 10^9 /L excepto en la M3v que la cifra de leucocitos por lo regular es $>10 \times 10^9$ /L. Y las alteraciones de coagulación más características son: trombocitopenia grave, hipofibrinogenemia, elevación de los productos de degradación del fibrinógeno/fibrina, complejo trombina-antitrombina, Fragmento 1+2 de protrombina, fibrinopéptido A, Dímero-D, u-PA, el inhibidor de elastasa; y, disminución del plasminógeno y la α -2 antiplasmina⁽²⁵⁾

Antes de la Introducción del ATRA en el manejo de la LPA, las hemorragias fatales debido a la coagulopatía, fueron la principal causa de muerte temprana y falla de la inducción a la remisión (IR); en un estudio retrospectivo multicéntrico de 268 casos de LPA el promedio de remisión fue de 62% y la prevalencia de muerte por hemorragia en la IR fue de 14%; no se observó diferencia entre pacientes que recibieron heparina o anti fibrinolítico o solamente terapia transfusional para controlar la coagulopatía. Con el uso del ATRA durante la IR el promedio de remisión completa (RC) aumentó a más de 90% secundario al control de la coagulopatía, ya que el ATRA rápidamente reduce o prácticamente desaparece la acción pro coagulante de las células leucémicas, aumenta la producción de inhibidores del activador del plasminógeno, reduce la expresión de anexina II disminuyendo la unión de activadores del plasminógeno y de esta forma reduce el potencial fibrinolítico de las células leucémicas; aumenta la producción de citocinas por las células leucémicas, pero a su vez protege al endotelio evitando su acción protrombótica de estos mediadores al disminuir la expresión de receptores en las CE de moléculas de adhesión para las células leucémicas ⁽²⁵⁻²⁷⁾ Con el control de la coagulopatía con el ATRA han disminuido las muertes tempranas por hemorragia de un 20% a 2.5-6%, así como el consumo de hemoderivados.

En 1976 Golomb y cols ⁽²⁸⁾, mediante el estudio de cariotipo en pacientes con LPA detectaron una translocación balanceada y específica entre los cromosomas 15 y 17; éste descubrimiento marcó la pauta para el estudio citogenético de la enfermedad y la evolución en cuanto a su tratamiento. La translocación está presente entre el 80 y 90% de los casos; un cariotipo normal entre el 10 y 20%. También se ha reportado la translocación t(11:17) que es muy rara, y, los pacientes que la presentan no responden al ATRA. La t(15:17), es una translocación balanceada e involucra a los brazos largos de ambos cromosomas, el rompimiento en el cromosoma 17 es importante ya que se localiza dentro del locus para el receptor α del ácido retinoico (RAR α), mientras que la ruptura en el cromosoma 15 se lleva a cabo dentro del locus para el gen PML, como consecuencia se produce un nuevo gen con secuencias híbridas (PML/RAR α), este gen se transfiere activamente en las células leucémicas. El producto de la fusión del gen híbrido (PML/RAR α) altera la vía transcripcional del gen PML y contribuye a la aparición de la LAP mediante la interferencia de la apoptosis; y el RAR α mutante contribuye en la aparición de la neoplasia mediante la interferencia en la diferenciación promielocítica por que este gen mutante RAR α no responde al ácido retinoico

a dosis fisiológicas. Existen 3 diferentes transcritos de fusión del gen PML/RAR α , el punto de ruptura del gen RAR α siempre ocurre en el intrón 2, pero en el gen PML existen 3 diferentes puntos de ruptura la fusión del RAR α con estos puntos dan lugar a 3 diferentes isoformas: bcr1 ruptura sobre el intrón 6 y transcriben una cadena llamada "larga" (tipo L), bcr2 la ruptura es sobre el exón 6, que codifican cadenas de tamaño "variable" (tipo V), bcr3 ocurre sobre el intrón 3 (bcr3) y codifica una cadena de transcripción PML/RAR α llamada "corta" (tipo S), la presencia de estas isoformas le confieren a la LPA significancia pronóstica, siendo de peor pronóstico el bcr3 aunque el mecanismo no está claro, pero se sabe que los pacientes que la presentan tienen mayor cambios citogenéticos que las otras isoformas. Los estudios moleculares orientados a correlacionar dichos puntos de ruptura con evolución y respuesta al tratamiento de la LPA, así como con características morfológicas y de laboratorio, no han sido concluyentes para determinar asociaciones válidas. No obstante, pareciera existir diferentes distribuciones de tales isoformas moleculares dependiendo de condiciones raciales poblacionales, más que de factores ambientales (30-32).

La LPA es el primer modelo de una enfermedad maligna tratada con agentes diferenciadores como el ATRA. El ATRA es un metabolito activo de la vitamina A; a dosis farmacológicas se sobrepone al bloqueo del intercambio entre correpresores y coactivadores del RAR α causado por la fusión con el PML para inducir diferenciación de la línea celular leucémica. El ATRA se absorbe bien a nivel intestinal, se metaboliza y se excreta por el hígado, su pico máximo en el plasma lo alcanza 4 horas posterior a su administración (30-70mcg/dl). Sus principales efectos secundarios son: hiperleucocitosis, Pseudotumor cerebri y síndrome de diferenciación o síndrome de ATRA. Este último es el más severo y se presenta entre 6 y 27% con una mortalidad entre 8 y 15%; se caracteriza por fiebre, síndrome de diestres respiratorio (SIRPA), aumento de peso, edema de extremidades inferiores, derrame pericárdico y pleural, hipotensión y falla orgánica múltiple; este síndrome fue descrito por primera vez por Frankel 1991 quien recomienda que cuando se presenta se debe suspender el ATRA e iniciar tratamiento intensivo con esteroide del tipo de la dexametasona 10mg IV c/12 horas, con lo que se logra su reversión; los pacientes que no responden por lo regular fallecen (33-36).

La LPA al diagnóstico debe tratarse como una emergencia médica, ya que sus complicaciones en las primeras horas o días son frecuentemente letales. La terapia con ATRA debe iniciarse tan pronto como sea posible así como el manejo de la coagulopatía, con plasma fresco congelado, crio precipitado o transfusiones de plaquetas, Se debe mantener el fibrinógeno y las plaquetas por encima de 100-150 mg /dL y 20.000 - 50.000 / μ L respectivamente, hasta que todos los datos clínicos y signos de laboratorio de coagulopatía hayan desaparecido. El tratamiento inmediato con ATRA en el mismo día de diagnóstico, mejorara rápidamente la coagulopatía.

Varios investigadores reportan sus resultados con alto promedio de RC en pacientes con LPA de novo o en recaída, con el empleo de ATRA a dosis entre 30 y 100 mg/m²/día.

Huag y cols. Fueron los primeros en informar sobre la eficacia del ATRA o también denominado tretinoína en pacientes con LPA a finales de 1980, obtuvieron RC en 15/16 pacientes. Chen y cols 41/44 pacientes, Frankel y cols 27/32, Fenaux y cols 25/26 pacientes ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Sin embargo a pesar de los buenos resultados de más del 90 % de RC con el ATRA se concluyó que con el empleo de ATRA solo, los pacientes recaían después de una media de 5 meses, pero si lo combinaban con dosis bajas de quimioterapia (QT) las remisiones se prolongaban a 12 meses en promedio ^(38,39)

En los primeros ensayos, la tretinoína fue administrado como agente único para inducir la remisión seguido de quimioterapia de consolidación, pero las remisiones fueron de corta duración y no tuvo efectos sobre la supervivencia, Las recaídas en pacientes tratados solamente con ATRA por tiempo prolongado, se debe a la resistencia adquirida progresiva a la droga y también por que probablemente el ATRA es incapaz de erradicar la clona maligna, ya que posiblemente solo actúa sobre células más diferenciadas⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Otros inconvenientes de utilizar ATRA solo, son sus efectos secundarios: la leucocitosis y el síndrome de diferenciación (SD) antes síndrome de ATRA. La leucocitosis puede ser moderada y transitoria con un pico entre 10 000 a 15 000/ μ l alrededor del día 15-20 de tratamiento, sin embargo en algunos pacientes la leucocitosis puede incrementarse muy rápidamente con cuentas mayores a 6 000 / μ l en el día 5 del tratamiento y desarrollar un síndrome de leucoestasis con resultados fatales ⁽⁴⁴⁾.

La probabilidad de presentar el SD, aumenta con la presencia de leucocitosis, el grupo europeo de LPA mostró mejores resultados en pacientes tratados con ATRA y quimioterapia simultánea, Fenaux y cols realizaron un estudio piloto en 26 pacientes con LPA de Novo, iniciaron ATRA

seguido por QT con daunorrubicina y Ara-C (curso de 4+7): en el día 5 del tratamiento si los leucocitos eran $>6000/\mu\text{l}$, o en el día 10 si los leucocitos eran $> 10\ 000/\mu\text{l}$, o en el día 15 si los leucocitos eran $> 15\ 000/\mu\text{l}$. En 11/26 pacientes se inició la QT de emergencia en el día 5 y observaron el control de la leucocitosis, 25/26 lograron RC y se disminuyó el porcentaje de recaída de 27% a 13% ($P=.0003$). Los mismos autores, realizaron un estudio comparativo y aleatorizado en 101 pacientes con LPA de novo; un grupo recibió QT sola (3 cursos de Daunorrubicina +Ara-C) y el otro grupo ATRA seguido por la misma QT que fue rápidamente adicionada cuando la cuenta de leucocitos fue $>5\ 000/\mu\text{l}$ al diagnóstico o durante el tratamiento, el estudio fue parado prematuramente después de 18 meses por que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue significativamente mayor en el grupo de ATRA+QT; observación confirmada en un seguimiento prolongado⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Desde entonces, ha habido otros ensayos multicéntricos con el mismo objetivo, la aplicación simultánea de ATRA y QT basada en antraciclina. Actualmente se considera el tratamiento estándar de IR en los diagnósticos de Novo. Esta terapia de combinación reporta RC con tasas de 90 - 95%. En pacientes recién diagnosticado con LPA.

Otro estudio comparativo aleatorizado con resultados similares es el de Tallman y cols en 172 pacientes con LPA⁽⁴⁸⁾. Estos resultados confirman que la combinación de ATRA+QT reducen la incidencia de recaída temprana, sin reducir la posibilidad de recaída tardía, en comparación a QT sola donde las recaídas tardías eran mucho menor, debido a estos resultados se emprendieron estudios para evaluar la importancia del tratamiento de mantenimiento. Dos estudios comparativos aleatorizados confirman que el tratamiento de mantenimiento reduce la recaída tardía; el de Tallman y cols y el del grupo Europeo (ensayo LAP 93): Aleatorizaron a los pacientes que alcanzaron RC con la combinación de ATRA y QT o ATRA+QT entre no mantenimiento y mantenimiento. El ATRA a $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ por 15 días cada 3 meses y QT continúa con 6-mercaptopurina y Metotrexato por 2 años. La incidencia de recaída después de 2 años de seguimiento fue de 11% en pacientes aleatorizados para mantenimiento continuo con QT y 27% en pacientes aleatorizados sin QT ($P=.0002$) y 13% en pacientes para ATRA intermitente y 25% en pacientes aleatorizados sin ATRA ($P=.02$) un efecto aditivo se encontró con el mantenimiento continuo con QT y ATRA de forma intermitente reduciendo el riesgo de recaída⁽⁴⁷⁾.

Aunque el ATRA generalmente se usa a dosis de 45mg/m²/ día, en niños se recomienda usar a dosis menores, ya que con dosis mayores es muy frecuente que se presente el síndrome de Pseudotumor cerebri, con dosis de 25 mg/m²/día se disminuye este efecto sin disminuir su eficacia^(33,34). En el estudio Europeo LAP 93, el promedio de RC fue similar en los 2 grupos pero las recaídas a 2 años fue significativamente menos frecuente en el grupo de ATRA+QT, esto sugiere que hay un efecto sinergista entre el ATRA y la QT considerándose que se deben administrar juntos⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

El grupo cooperativo Italiano (GIMEMA) realizó un estudio comparativo aleatorizado en 257 pacientes con LAP de Novo, 131 recibieron Idarubicina sola, 126 recibieron Idarubicina + Ara-C y la SLE fue más favorable para el grupo de Idarubicina sola (P=.0352) con un seguimiento a 7 años⁽⁵⁰⁾. Con estas bases el mismo grupo GIMEMA emprende un estudio piloto que denomina AIDA para demostrar la eficacia del ATRA+Idarubicina sola en la IR y 3 cursos de consolidación a base de Idarubicina, Ara-C+ mitoxantrone + etopósido (VP-16) y 6 tioguanina, 17/20 pacientes están libres de enfermedad a 31 meses⁽⁵¹⁾. El inconveniente de este estudio fue el tratamiento de consolidación que produce aplasia prolongada e incrementa el riesgo de morbimortalidad, Es por eso que el grupo español PETHEMA realizó un estudio en 123 pacientes con LAP de novo, que denominó AIDA modificado, utilizó el mismo esquema de IR y mantenimiento, pero la consolidación fue a base de antracíclico y demostraron que no es necesario el uso de los otros quimioterápicos que se utilizaron en la consolidación en el AIDA, obtuvieron resultados similares, disminuyeron la toxicidad sin disminuir la eficacia⁽⁵²⁾. Es el mismo esquema que se evaluará en el presente estudio. De acuerdo a las bases de ambos estudios GIMEMA y PETHEMA, ambos realizan un estudio comparativo en 217 pacientes con LAP y PML/RAR α positivo (GIMEMA n=108 PETHEMA n=109) con sus respectivos esquemas de cada grupo encontrando diferencias menores, en la SLE 90 % y 86% respectivamente. En su análisis multivariado de regresión encuentran que los factores pronóstico de riesgo bajo son cuenta de leucocitos < 10x10⁹/L y cuenta de plaquetas > 40x10⁹/L, de riesgo intermedio cuenta de leucocitos \leq 10x10⁹/L y plaquetas \leq 40x10⁹/L y de riesgo alto cuenta de leucocitos >10x10⁹/L y plaquetas < 40x10⁹/L, con distintas curvas de SLE (P<.0001) ambos grupos concluyen que con la omisión de las drogas no antracíclicas del régimen AIDA, la eficacia es similar y que un modelo

predictivo simple puede ser utilizado para adaptar la terapia al riesgo en esta enfermedad⁽⁵²⁾. El otro factor pronóstico con valor predictivo de recaída es la desaparición temprana del rearreglo PML/RAR α , si no desaparece después de los 3 ciclos de consolidación el riesgo de recaída es muy elevado, la mayoría de los grupos no continúan el mantenimiento, los pacientes que continúan positivos y cuentan con donador HLA compatible se someten a trasplante alogénico y los que no cuentan con donador pasan a regímenes de quimioterapia intensiva y posteriormente a trasplante autólogo ^(48,51,53,56). El otro factor predictivo de pobre pronóstico que se ha encontrado es la expresión del CD56 al diagnóstico que por lo general se encuentra combinado con los otros factores de mal pronóstico ya mencionados ⁽⁵⁷⁾.

JUSTIFICACIÓN

La LPA es poco frecuente pero con características muy particulares con respecto a los otros subtipos de LMA, La LPA se caracteriza clínicamente por la presencia de hemorragias hasta en un 80 a 90%, y de estas la más grave es la hemorragia intracraneana, y que era la principal causa de muerte temprana hasta el 20%, pero con el uso del Ac. Holo-transretinoico (ATRA) ha disminuido a un 2.5-6% por el rápido control de la coagulopatía que es característico en este tipo de leucemia. Debido a las características morfológicas hay 4 subtipos que es importante conocer puesto que su comportamiento clínico y respuesta al tratamiento es diferente. Así como sus características fenotípicas y citogenéticas. En general la LPA se manifiesta con pancitopenia con cifras de plaquetas entre 17 y $22 \times 10^9/L$, leucocitos menores de $10\ 000/\mu L$ excepto en la M3v hipo granular que los leucocitos son mayores de $10\ 000/\mu L$. Es importante contar con la cifra de plaquetas y leucocitos ya que con estos parámetros se clasifican en riesgo bajo o alto como factor predictivo para la respuesta al tratamiento así como la presencia de las isoformas bcr1, 2 o 3 esta última le confiere mal pronóstico.

Así mismo con el uso de protocolos que contienen ATRA como el AIDA modificado, además de disminuir las muertes tempranas se ha incrementado el promedio de remisión completa hasta en un 90%; se ha disminuido el riesgo de recaída y aumentado la supervivencia libre de enfermedad con probabilidad hasta de un 70% de curación y con menor morbilidad, la respuesta al tratamiento se conoce mejor en pacientes Adultos, en niños son muy pocos los estudios, en su mayoría son combinados con predominio de pacientes adultos.

En nuestro País no encontramos estudios publicados sobre el comportamiento y la evolución de este tipo de leucemia. En nuestro Servicio de Hematología Pediátrica se utiliza el protocolo AIDA modificado desde el 2003 y hasta ahora no contamos con resultados precisos en cuanto a la respuesta a dicho protocolo, es por eso que se plantea el presente estudio para conocer las características clínicas y biológicas así como la respuesta al tratamiento. De obtener resultados satisfactorios, cobra gran relevancia en la contribución del conocimiento a nivel internacional, en cuanto al comportamiento de este subtipo de leucemia en población exclusivamente pediátrica, con el protocolo AIDA modificado ya que se caracteriza por ser eficaz con baja morbilidad y mortalidad y de esta manera incrementa la supervivencia global a largo plazo, y continuará su aplicación en nuestra población por su eficacia.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

GENERAL

Conocer las características clínicas, biológicas y respuesta al tratamiento con protocolo AIDA modificado en pacientes pediátricos con Leucemia Promielocítica Aguda del Servicio de Hematología pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza

ESPECIFICOS

- 1.- Conocer las características clínicas con las que más frecuentemente se presentan los pacientes pediátricos con diagnóstico de LPA, tales como hemorragia, trombosis, adenomegalias, hepato-esplenomegalia y fiebre.
- 2.- Conocer las características biológicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LPA tales como cuenta de leucocitos, cuenta de plaquetas, que nos ayuda para la clasificación de riesgo. Así como la variedad morfológica y las alteraciones citogenéticas y moleculares para determinación del tratamiento y su respuesta al mismo.
- 3.- Conocer la respuesta al tratamiento con protocolo AIDA modificado en pacientes pediátricos con LPA mediante la evaluación de: porcentaje de muerte temprana, remisión completa, falla terapéutica, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global a largo plazo.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Las características clínicas, biológicas de nuestros pacientes pediátricos con LPA son diferentes a lo reportado en la literatura

La respuesta al tratamiento con protocolo AIDA modificado de nuestros pacientes con LPA es: Remisión completa 90-95%, Falla a la IR 5-10%, Recaídas 13% y supervivencia global a largo plazo de 70-80%.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Cohorte retrospectiva observacional descriptiva.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes menores de 16 años de edad, diagnosticados y tratados por LPA. En el Servicio de Hematología Pediátrica de la Unidad de Alta Especialidad (U.M.A.E.) Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

Los datos se recolectaron en formato especial (anexo 2) mediante revisión de expedientes clínicos, y se validó con base de datos que se lleva en forma prospectiva en el servicio de hematología pediátrica, incluye nombre, edad, género, fecha de diagnóstico, cuenta de leucocitos, plaquetas, subtipo morfológico, inmunofenotipo, cariotipo, biología molecular, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo tromboplastina parcial activada, fibrinógeno, dímero D, antitrombina III, fecha de inicio de tratamiento, fecha de remisión completa, si tuvo falla a la inducción, fecha de recaída, fecha de ultimo seguimiento. Si falleció fecha de fallecimiento y causa de muerte.

Los datos se validaron con la base de datos que se lleva prospectivamente en el servicio de hematología pediátrica y libretas de registro de laboratorio de hematología especial y de coagulación, el protocolo se sometió a evaluación del comité de investigación del hospital, una vez que fue aceptado se recolectó los datos y se hizo el registro en base de datos en Excel y se analizó en programa estadístico SPSS.

CRITERIOS DE RESPUESTA

MUERTE TEMPRANA

Ocurrida cuando no inicio tratamiento o menos de 7 días de haber iniciado el primer ciclo de QT de inducción ala remisión.

MUERTE DURANTE EL TRATAMIENTO

Ocurrida en cualquier etapa del tratamiento con medula ósea hipoplasica.

REMISION HEMATOLOGICA COMPLETA

Estado libre de leucemia clínicamente, restauración de la hematopoyesis, con menos de 5% de promielocitos leucémicos, NT mayor a 1000/ μ L y plaquetas mayor a 100 000/ μ L, coagulación normal, y sin leucemia extramedular.

FALLA TERAPEUTICA.

Persistencia de leucemia después de haber recibido un ciclo de inducción a la remisión, que comprende 4 dosis de Idarrubicina y 60 días de ATRA.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Tiempo que transcurre de la remisión completa hasta la detección de recidiva de la enfermedad.

RECAIDA

Una vez, que se declara en remisión, y reaparece la enfermedad, blastos en sangre periférica, o \geq 5% en medula ósea, o enfermedad extra medular.

SUPERVIVENCIA GLOBAL.

Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnostico hasta el ultimo seguimiento.

RIESGO BAJO:

Se denomina cuando los pacientes al diagnostico presenten leucocitos \leq 10, 000/ μ l y plaquetas \geq 40,000 μ l

RIESGO ALTO:

Se denomina cuando los pacientes al diagnostico presenten leucocitos \geq 10, 000/ μ l y plaquetas \leq 40,000 μ l

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó programa Excel para capturar los datos, se analizaron en el programa SPSS: se realizó estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas, se utilizó mediana como medida de tendencia central, valor mínimo y máximo. Las variables cualitativas se analizaron con Chi-cuadrada o mediante prueba exacta de Fisher, La p significativa de 0.05 El análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Del total de Ingresos en el Servicio de Hematología Pediátrica en el período comprendido entre Enero de 2003 a Agosto de 2012, se diagnosticaron 817 casos de Leucemias Agudas, de los cuales 145 correspondieron a Leucemias Mieloides Agudas (17.7%) y de éstas 42 pacientes (28.9%) con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA). Las características generales de los pacientes se muestran en el **Cuadro 1**.

Características Clínicas al Diagnóstico: De los 42 pacientes con LPA encontramos que fue más común en el género masculino (54.8%), con una mediana de edad de 11 años (mínimo 1, máximo 15) y por grupos de edad fue más frecuente entre los 9 y 15 años.

Todos los pacientes a su ingreso presentaron hemorragia, los sitios que predominaron fueron piel y mucosas en un 73.8%, seguido de hemorragia intracraneal 16.7% la cual fue la principal causa de muerte temprana seguida de hemorragia pulmonar, y solo un paciente con trombosis.

En cuanto a la presencia de infiltración extramedular 50% con adenomegalias, seguido de hepatomegalia en el 47.7% de los pacientes. El 61.9% de los pacientes con datos clínicos y de laboratorio con coagulación intravascular diseminada, 7.1% con predominio de fibrinólisis y el resto sin alteraciones francas de coagulopatía.

Características Biológicas: las características biológicas del total de los pacientes se muestran en el **Cuadro 2**, donde se obtuvo una mediana de hemoglobina de 7.8gr/dl (mínimo 4 máximo 11.9), leucocitos mediana de 6950// μ L (mínimo 1000, máximo 325 000), plaquetas mediana de 17,200/ μ L (mínimo 3000, máximo 129 000). Para clasificación de riesgo se estratificaron los leucocitos y plaquetas, Menor de 10 000/ μ L de leucocitos en 27 pacientes (64.2%), y en 31(73.8%) con plaquetas menor de 40 000/ μ L. Con respecto al diagnóstico morfológico en 32 pacientes (76.2%) con leucemia promielocítica hipergranular o clásica y en 10 (23.8%) la variante hipogranular, solo en 31 pacientes (73.8%) se contó con inmunofenotipo y el resto no se realizó, así como algunos marcadores de relevancia para el pronóstico tales como CD56 y CD2 tampoco se determinaron. En cuanto al estudio de cariotipo se encontró reportado en algunos casos y el reporte se describe como material inadecuado para su análisis, con respecto al estudio de biología molecular.

En 23 (54.8%) con PML/RAR α (+), 6 (14.3%) PML/RAR α (-), 1 (2.4%) con PLFZ/RAR α (+)

CUADRO 1. CARACTERISTICAS GENERALES Y CLINICAS.

N= 42	Mediana	Minimo/maximo	Proporción	(%)
EDAD (años)	11	1/15		
Grupo de Edad				
0-3 años			8	19
3.1-6			7	16.7
6.1-9			1	2.4
9.1-12			13	31
12.1-15			13	31
GENERO				
Mas			23	54.8
Fem			19	45.2
Sitios de				
Hemorragia				
Piel y mucosas			31	73.8
HIC			7	16.7
Hemorragia			2	4.8
Pulmonar				
Metrorragia			2	4.8
Trombosis				
IC			1	2.4
En otro sitio			0	
Hepatomegalia			20	47.6
Esplenomegalia			14	33.3
Adenomegalias			21	50
Fiebre			8	19
Coagulopatía				
CID			26	61.9
Fibrinólisis			3	7.1
Sin coagulopatía			13	30.9

y en 12(28.6%) no se realizó. De acuerdo a la cuenta de leucocitos y plaquetas se definieron los grupos de riesgo; bajo 59.5% y alto 40.5%.

CUADRO 2. CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS

N= 42	Mediana	Minimo/máximo	Proporción	(%)
Hb gr/dl	7.8	4/11.9		
Leucocitos /μL	6950	1000/325,000		
Leucocitos /μL				
> 10			15	35.7
< 10			27	64.2
Plaquetas/μL	17,200	3000/129,000		
Plaquetas/μL				
> 40,000			11	26.1
< 40,00			31	73.8
Morfología				
Hipergranular			32	76
Hipogranular			10	23
Inmunofenotipo				
Se realizo			31	73.8
No se realizo			11	26.1
Biología				
Molecular				
PLM RAR α(+)			23	54.7
PLM RARα(-)			6	14.2
PLFZ RAR (+)			1	2.3
No se realizó			12	28.5
Riesgo				
Alto			17	40.5
Bajo			25	59.5

Respuesta Al Tratamiento

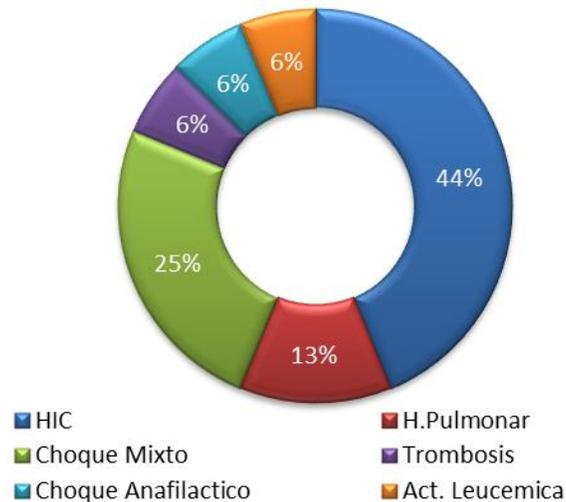
Del total de 42 pacientes que se diagnosticaron con Leucemia Promielocítica, solo 25 fueron analizados para la respuesta al tratamiento con protocolo AIDA modificado, el resto (40%) salieron del análisis por diferentes causas como se muestra en la **Figura 1**. La principal causa fue muerte temprana (24%) a su ingreso o antes de 7 días de haber iniciado el tratamiento, 7 pacientes por cambio de protocolo al contar con el resultado de biología molecular PML/RAR α negativo y uno por PLFZ/RAR α positivo.

Figura 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES



Las causas de muerte se muestran en la **Figura 2**. Siendo la principal causa la hemorragia intracranéica (44%) seguida de infecciones y hemorragia pulmonar y uno por choque anafiláctico al medio de contraste durante la realización de tomografía por sospecha de HIC.

Figura 2 CAUSAS DE MUERTE



De los 25 pacientes que completaron la inducción a la remisión con protocolo AIDA modificado se muestra en el **Cuadro 3**: alcanzaron remisión completa hematológica el 100% de los casos, con una mediana de 28 días, (mínimo 21 y máximo 53).

Cuatro pacientes presentaron recaída, uno por abandono de tratamiento posterior a remisión hematológica, regresó a los 96 días en recaída y fallece sin reinducción por actividad leucémica. Otro presentó recaída molecular, no recibió reinducción y no tuvo recaída hematológica, continúa en vigilancia a más de 9 años de seguimiento. Los otros dos con recaída hematológica, recibieron reinducción con otro protocolo uno falleció en etapa de mielosupresión y el otro permanece vivo en remisión. Solo un paciente falleció durante el tratamiento en la consolidación en la etapa de mielosupresión por hemorragia intracraneana.

Las complicaciones durante el tratamiento se muestran en la **Figura 3**. Las complicaciones que se presentaron con mayor frecuencia en las diferentes etapas del tratamiento fueron fiebre y neutropenia en el 76%, seguido de Pseudotumor cerebri y síndrome de diferenciación o mejor conocido como síndrome de ATRA, este último remitió con el uso de dexametasona y ninguno falleció por dicha complicación, al igual que el paciente que presentó Síndrome de Fournier respondió al manejo.

CUADRO 3 RESPUESTA TRATAMIENTO PROTOCOLO AIDA MODIFICADO

n=25	Mediana (días)	Mínimo/Máximo	Proporción	(%)
Remisión hematológica			25	100
Tiempo de remisión	28	21/53		
Recaida				
Si			4	16
No			21	84
Muerte en Tx			1	4
Edo actual				
Vivo			22	88
Muerto			3	12
SLE	1037	96/3390		
SG	1207	124/3598		

Permanecen vivos 22/25 pacientes (88%) y 3 fallecieron (12%), la supervivencia libre de enfermedad es de 84% con una mediana de 1037 días (mínimo 96, máximo 3390) y se muestra en la **Figura 4**.

La supervivencia global es de 88% a con una mediana de 1207 días (mínimo 124, máximo 3598) con seguimiento total de 9.8 años se muestra en la **Figura 5**.

No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo bajo o alto y recaída ($p=0.377$), tampoco entre riesgo bajo o alto y mortalidad ($p=0.645$).

FIGURA.3 COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO

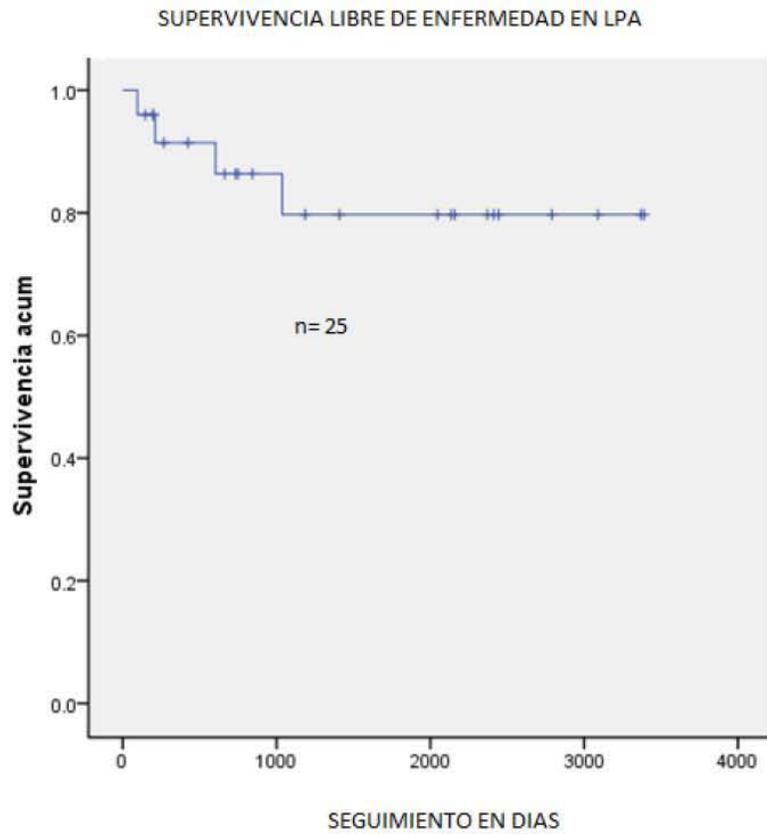
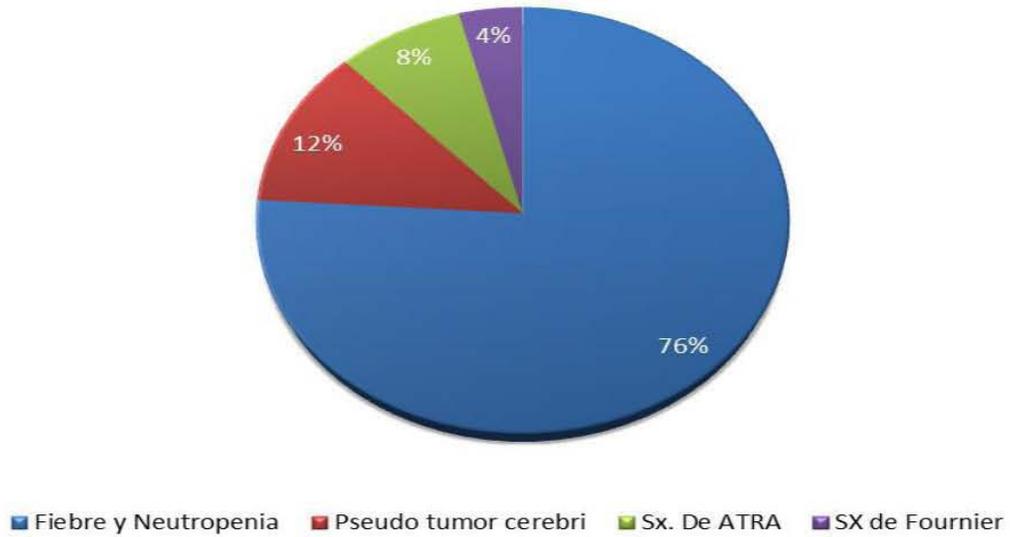


FIGURA 4 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

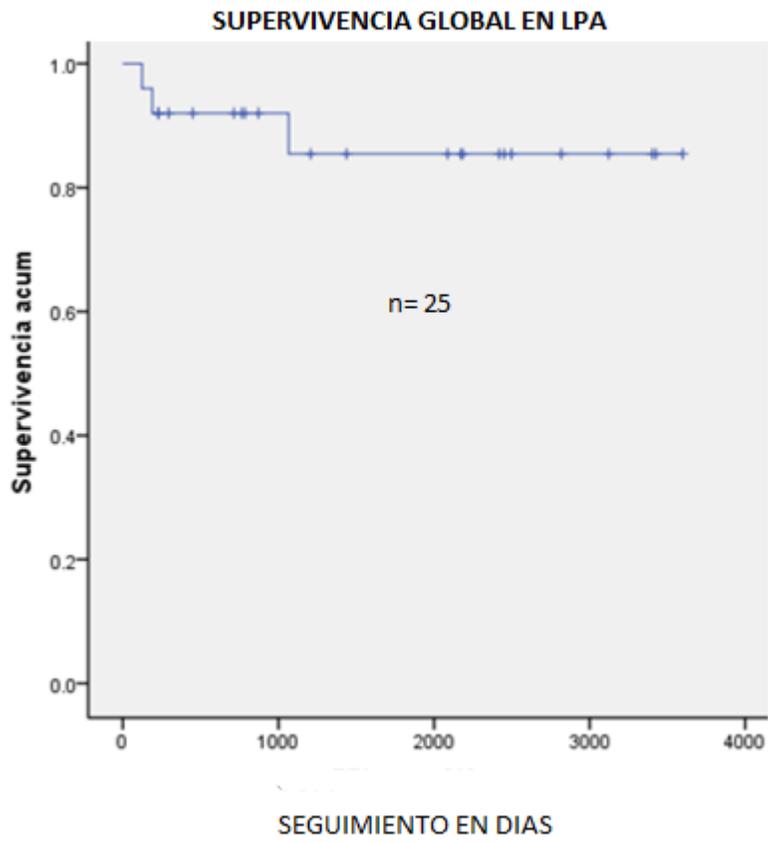


FIGURA 5 SUPERVIVENCIA GLOBAL

DISCUSION

La Leucemia Promielocítica Aguda, antes de la era del ácido trans-retinoico (ATRA) era una de las leucemias mieloides con mayor mortalidad, actualmente una vez que supera la etapa crítica de la coagulopatía y alcanza remisión completa, es la leucemia mieloide con mayor probabilidad de curación. De acuerdo a los resultados que se obtuvieron con el protocolo AIDA modificado, se demuestra su eficacia, se alcanzó RC hematológica en el 100% de los pacientes, la Supervivencia libre de enfermedad de 84% y la supervivencia global de 88% similar a lo reportado en estudios internacionales ⁽¹⁻⁴⁾

Desde el punto de vista epidemiológico cabe mencionar que la frecuencia de este subtipo de leucemia mieloide en nuestra población es alta (28%), comparada con la literatura donde se reporta entre 5 y 8% en población anglosajona, aunque en relación con los estudios reportados en población latina la incidencia va del 24 al 37%. Con respecto al género en nuestra población se encontró predominio en el género masculino lo contrario de lo reportado en otros estudios ⁽⁶⁻¹⁰⁾. En cuanto a la edad predominó entre los 9 y 15 años lo cual es similar a lo reportado en la literatura. ⁽⁴⁻⁹⁾ Dentro de las características clínicas las principales manifestaciones son las hemorragias; y de éstas predominaron a nivel mucocutáneo, seguido de intracraneal (16.7%) como principal causa de muerte temprana sin tratamiento. Esto se debe que en este subtipo de leucemia se caracteriza al diagnóstico, con la presencia de coagulopatía principalmente CID, encontrándose en nuestro grupo en más del 60%, así como predominio de Fibrinólisis (7.1%) que en estos casos cursan con mayor tendencia a la hemorragia, datos que resultan congruente con lo reportado en la literatura ^(12,13,19). Llama la atención que en nuestra población encontramos un alto porcentaje de organomegalia y adenomegalias a diferencian de lo reportado por otros grupos de solo 12% en población caucásica y anglosajona, probablemente se debe a el retraso del envío de los pacientes ya con gran carga tumoral, o a una presentación clínica diferente en pacientes pediátricos latinos. Se refiere en estudios que incluyen niños y adultos donde se ha observado que la cuenta de leucocitos es mayor en niños que en adultos, que le confiere riesgo alto, asociado con la variante hipogranular. En nuestra población predominaron los casos con leucocitos menores de 10 000/ μ L, lo que probablemente ha favorecido nuestros resultados, en cuanto a la cuenta de plaquetas es más frecuente menor de 40,000/ μ L lo que se correlaciona con el problema hemorrágico debido a la elevada incidencia de coagulopatía.

Continuando con las características biológicas, el subtipo morfológico que predominó es la clásica o hipergranular. Sin embargo la variante hipogranular ocupa un buen porcentaje (23%) como lo reportado en pacientes pediátricos ^(4,11-14), lo que caracteriza su asociación con mayor leucocitosis y coagulopatía que ponen en mayor riesgo al paciente de muerte temprana como lo observamos en nuestra población.

En cuanto a la determinación de inmunofenotipo que no se cuenta con éste en un alto porcentaje de los pacientes, así como marcadores que sirven como factor pronóstico, al igual que el estudio de cariotipo, el cual es fundamental para asignación del tratamiento con ácido trans-retinoico así como para evaluar la respuesta al mismo, por lo que al no contar con dichos estudios se disminuye la validez interna y externa de nuestros resultados.

Con respecto al estudio de biología molecular, en nuestro país consideramos que existe poca experiencia en cuanto la técnica de realización, por otro lado el control de calidad es deficiente en la fase pre analítica ya que las muestras no son tomadas ni conservadas en forma adecuada, principalmente por que los pacientes llegan en estado crítico y en forma urgente debe iniciar su tratamiento, para mejorar la coagulopatía y disminuir la mortalidad temprana, por otro lado hasta ahora la determinación del PML/RAR α es solo cualitativo, por lo que solo sirve en un momento dado para la asignación del tratamiento y no para la monitorización del mismo, que resulta de suma importancia para tomar decisiones en cuanto a cambio de tratamiento más intensivo incluso someterlo a trasplante hematopoyético aquellos pacientes que no alcanzan remisión molecular después de los 3 ciclos de consolidación. En nuestro estudio un buen porcentaje de pacientes el PML/RAR α fue negativo (14.2%) el cual no sabemos si esto se debió al control de calidad. Sin embargo con este único parámetro se tomó la decisión de cambiarlos de protocolo lo que demerita el estudio, al no poder evaluar la eficacia del protocolo AIDA en estos pacientes, tal es el caso de un paciente en donde tuvo PML/RAR α positivo al año de tratamiento, no se dio ninguna reinducción y nunca presentó recaída hematológica, permanece en vigilancia a más de 9 años de seguimiento. En cuanto a la clasificación por grupos de riesgo, nuestros resultados son muy similares a lo reportado en otras poblaciones pediátricas, con mayor frecuencia para riesgo bajo y en menor proporción para riesgo alto, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en cuanto a recaída ($p=0.37$) ni mortalidad ($p=0.64$), muy probablemente esto se debe que ambos grupos recibieron el mismo tratamiento, y en estudios más recientes del grupo PETHEMA ⁽⁵⁹⁾

han realizado modificaciones del tratamiento, en pacientes de bajo riesgo disminuyeron la intensidad de los ciclos de consolidación con buenos resultados al disminuir la toxicidad sin disminuir la eficacia, lo cual servirá como una aportación muy importante en el manejo de nuestros pacientes para la continuación de las modificaciones a nuestro protocolo, y nuestros resultados servirán como grupo comparativo.

La toxicidad del protocolo es similar a lo reportado en otras poblaciones de estudio y en su mayoría no fueron la causa directa de la mortalidad.

En el **Cuadro 4**. Se muestra la comparación de nuestros resultados con otros grupos de estudio donde observamos mejores resultados en nuestra población. Aunque es difícil de comparar ya que no son exclusivamente población pediátrica, de allí la importancia de nuestro estudio para reportar la eficacia del tratamiento con AIDA modificado.

Cuadro 4 COMPARACION DE RESULTADOS CON GRUPOS INTERNACIONALES

REF.	NO DE PACIENTES	EDAD (AÑOS)	% REMISION	% SLE	% SG	TIEMPO DE SEG
AIDA 0493 GIMEMA AIEOP (2011)	828	1.4/74.7	94	68.9	76.5	12 AÑOS
PETHEMA PROTOCOLO LPA96 (2008)	172	3/72	87	77	76	5 AÑOS
PETHEMA PROTOCOLO LPA99 (2008)	560	2/83	91	84	82	5 AÑOS
CMN LA RAZA (2013)	42	1/15	100	84	88	9AÑOS

CONCLUSIONES

1. El grupo de edad donde fue más frecuente la LPA fue entre los 9 y 15 años de edad y predominó en el género masculino.
2. De las manifestaciones clínicas en nuestros pacientes se presentan con mayor carga tumoral extramedular a diferencia de lo reportado.
3. Con respecto a las características biológicas, es similar de acuerdo a lo reportado en población exclusivamente pediátrica en cuanto a la cifra de leucocitos y plaquetas para la clasificación de riesgo con predominio de riesgo bajo.
4. La variante hipogranular se presenta en un porcentaje bastante alto que se asocia directamente con mayor coagulopatía como causa de muerte temprana, que sigue siendo el principal problema que influye en nuestros resultados.
5. En cuanto el estudio de PML/RAR α negativo no debe ser el único factor que determine el cambio de protocolo si el paciente está respondiendo adecuadamente.
6. El ser riesgo bajo o alto no influyó significativamente para la recaída o mortalidad por que ambos recibieron la misma intensidad de tratamiento. Lo que servirá de base para disminuir la intensidad del tratamiento en el riesgo bajo y disminuir la morbilidad y estancia hospitalaria.
7. La toxicidad del esquema terapéutico fue tolerable y sus complicaciones en su mayoría no fueron la causa directa de la mortalidad
8. Con nuestro resultado de RC (100%), SLE (84%), SG (88%), se demuestra la eficacia del protocolo AIDA modificado en población exclusivamente pediátrica, al ser comparados con grupos internacionales.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Hillestad L. Acute Promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159: 189(2)
- 2.-Eun Sun Yoo; Recent advances in the diagnosis and management of childhood acute Promyelocytic leukemia, *Korean journal pediatrics* 2011, 54(3), 95-105
- 3.-Maule MM, Dama E, Mosso ML, Magnani C, Pastore G, Merletti F. High incidence of acute promyelocytic leukemia in children in northwest Italy, 1980-2003: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Leukemia* 2008;22:439-4
4. - Degos L. Acute Promyelocytic Leukemia A First Model for Multiple Processes. *Seminars in Hematology* 2001; 38: 1(1)
- 5.- Douer D, Preston-Martin S, Chang E, et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87: 308
- 6.- Malta-Corea, A, Pacheco – Espinoza C, Cantú – Rajnoldi, et al, childhood acute promyelocytic Leukemia in Nicaragua, *Am oncol* 1993; 4:892
- 7.- De Salvo L, Weir –Medina, Gómez-Sánchez O, et al. Leucemia promielocítica aguda en el occidente de Venezuela, *sangre* 1989; 34:329
- 8.- Biondi A, Rovelli A, Cantú-Rajnoldi A. Acute promyelocytic leukemia in children: Experience of the Italian Pediatric Hematology in Oncology Group (AIEOP). *Leukemia* 1994;8: 1264
- 9.- Breccia, Massimo; Mazarella, Luca; Bagnardi, Vincenzo; et al; Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols *blood* 2012 119: 49-54
- 10.- Jiménez E, Dueñas G, Torres J. Alta frecuencia de Leucemia aguda promielocítica en pacientes pediátricos con leucemia mieloblástica aguda del Hospital General CMN La Raza XLIII congreso anual de la AMEH 2002.
- 11.- Mele A, Stazi MA, Pulsoni A, et al. Epidemiology of acute Promyelocytic leukemia, *Hematologic* 1995; 80: 405
- 12.- Avvisati G, Lo Coco F and Mandelli F. Acute Promyelocytic Leukemia: Clinical and Morfologic Features and Pronostic Factors. *Seminars in Hematology* 2001; 38: 4
- 13.- Tallman M, Kwaan H. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; 79: 543

- 14.- Neame PB, Soamboonsrup P, Leber B, Carter RF, Sunisloe L, Patterson W, et al. Morphology of acute promyelocytic leukemia with cytogenetic or molecular evidence for the diagnosis: characterization of additional microgranular variants. *Am J Hematol* 1997;56:131-42
- 15.- Guglielmi C, Martelli MP, Diverio D, Fenu S, Vegna ML, Cantu- Rajnoldi A, et al. Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia: correlation with morphology, type of PML gene breakpoint and clinical outcome: a cooperative Italian study on 196 cases. *Br J Haematol* 1998; 102:1035-41.
- 16.- Sainty D, Liso V, Cantu-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood* 2000; 96:1287-96.
17. Ferrara F, Morobit F, Martino B, et al. CD56: expression is an indicator of poor clinical outcome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with simultaneous ATRA and Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1295
- 18.- Murray C, Estey E, Paietta E, et al. CD56 expression in acute promyelocytic leukemia: A possible indicator of poor treatment outcome? *J Clin Oncol* 1999; 17: 293
- 19.- Rovelli A, Biondi A, Cantú-Rajnoldi A, et al. Micro granular variant of acute promyelocytic leukemia in children. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1413
20. Falanga A and Rickles F. Pathophysiology of the thrombophylic state in the cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 173
21. Andoh K, Kubota T, Takada M, et al. Tissue Factor activity in leukemia cells. A special reference to disseminated intravascular coagulation. *Cancer* 1987; 59: 748
22. Bennett B, Booth P, Croll A, Davson A: The bleeding disorder in acute promyelocytic leukemia: Fibrinolysis due to u-PA rather than defibrination. *Br J Haematol* 1989; 71: 511-17
23. Menell J, Cesarman G, Jacovina A, et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 924
24. Falanga A and Barbui T. Coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematol* 2001; 106: 43
- 25.- Fenaux P: Management of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1993; 50: 65
26. Rodegheiro F, Avvisati G, Castman G, et al. Early deaths and anti-hemorrhagic treatment in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990; 75: 2112

27. Barbui T, Finazzi G and Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998; 91: 3093
28. Golomb H, Rowley J, Vardiman J, et al. Partial deletion of long arm of chromosome 17 A Specific abnormalities in acute Promyelocytic leukemia. *Arch Intern med* 1976; 136: 825
29. Dominic C, David S, Yen-Lin Ch. David G. Acute promyelocytic leukemia with t(11;17) (q23; q12:21) and good initial response to prolonged ATRA and combination chemotherapy. *Br J Haematology* 1998; 100: 328
30. Rowley J; Golomb H, Dougherty C: (15:17) Translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia. *Lancet* 1977; 1: 549
31. Dethé H, Chomienne, Janotte M, et al. The t(15 :17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoic acid receptor a genes to a novel transcribed locus. *Nature* 1990; 347: 558
32. Lo Coco F, Divero D, Falini B, et al. Genetic Diagnosis and Molecular Monitoring in the Management of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 12
33. Castaigne Sylvie, Lefebvre P, chomienne C, et al. Effectiveness and Pharmacokinetics of Low-Dose All- trans Retinoic Acid (25mg/m²) in Acute Promyelocytic Lukemia. *Blood* 1993; 82: 3560
34. Mahmoud H, Hurwitz C, Roberts W, et al. Tretinoin Toxicity in children with acute promyelocytic leukemia. *Lancet* 1993; 342: 1394
35. Frankel S, Weiss M, Warrell R. A retinoic acid Syndrome in acute promyelocytic leukemia Reversal by corticosteroids (abstract). *Blood* 1991; 70: (suppl 1) 380 a
36. Tallman M. Retinoic acid Syndrome: a problem of the past?. *Leukemia* 2002; 2002: 160
37. Huang M, Yu-Chen Y, Shu-Rong C, et al. Use of all- trans- retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 567
38. Chen Z, Xue Yo, Zhuang R, et al. A Clinical and experimental study on all-trans retinoic acid Treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1991; 78: 1413
39. Frankel S, Eardley A, Lauwers G, et al. The retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 292
40. Fenaux P, Castaigne S, Dombret H, et al. All Transretinoic acid followed by intensive chemotherapy given a high complete remission in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. A pilot study on 26 cases. *Blood* 1992; 80

- 41.- Muindi J, Frankel S, Miller S, et al. Continuous Treatment with all-trans- retinoic acid causes a progressive reduction in plasma drug concentrations: Implications for relapse and retinoic “resistance” in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; 79: 299
42. Muindi J, Frankel S, Huselton C, et al. Clinical Pharmacology of oral all-trans-retinoic acid in patients with promyelocytic leukemia. *Cancer Res* 1992; 52: 2138
43. Cornic M, Delva L, Guidez F, et al. Induction of retinoic- binding protein in normal and malignant human myeloid cells by retinoic acid in acute promyelocytic leukemia patients. *Cancer Res* 1992; 52: 3329
44. Fenaux P, Castaigne S, Chomeinne C, et al. All- trans- retinoic acid Treatment for patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1992; 6: 64
45. Fenaux P, Le Deley M, Castaigne S, et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosis acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *Blood* 1993; 82: 3241
46. Fenaux P, Wattel E, Archimbaud E, et al. Prolonged follow up confirms that all transretinoic acid (ATRA) followed by Chemotherapy reduces the risk of relapse in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL). *Blood* 1994; 84: 666
- 47.- Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, et al. 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. The European APL Group. *Blood* 1999;94: 1192-200.
- 48.- Tallman M, Anderson J, Cshiffer C, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*; 337: 1021
49. Estey E, Thall P, Pierce S, et al: Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia without cytarabine. *J Clin Oncol* 1997; 15: 448
50. .Avvisati G, Petti M, 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 GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow up. *Blood* 2002; 100: 3141
51. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, et al. AIDA (All-Trans Retinoic Acid + Idarubicin) in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell’ Adulto (GIMEMA) Pilot Study. *Blood* 1996; 88: 1390

52. Sanz M, Martín G, Rayón C, et al. A modified AIDA Protocol with Anthracycline-Based Consolidation Result in High Antileukemic Efficacy and Reduced Toxicity in Newly Diagnosed PML/RAR α - Positive Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 1999; 94: 3015
53. Sanz M, Lo Coco F, Martin G, Avvisati 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
54. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular Remission in PML/RAR α -Positive Acute Promyelocytic Leukemia by Combined All-trans Retinoic Acid and Idarubicin (AIDA) Therapy. *Blood* 1997; 90:1014
55. Tobal K Moore H, Macheta M and Liu Yin JA. Monitoring minimal residual disease and predicting relapse in APL PML-RAR α transcripts with a sensitive competitive RT-PCR method. *Leukemia* 2001; 15: 1060
56. Tallman M, Nabhan Ch, Feusner J And Rowe J. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002; 99: 759
57. Ferrara F, Marabito F, Martino B, et al. CD56 Expression Is an Indicator of Poor Clinical Outcome in Patients With Acute promyelocytic Leukemia Treated With Simultaneous All-Trans-Retinoic Acid and Chemotherapy.
- 58.- Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni F, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance blood 2011; 117 4716-4725
- 59.- Sanz M, Montesinos P, Rayon C, et al Risk- adapted treatment of acute Promyelocytic leukemia based on all consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in treatment outcome. *Blood* 2010 115: 5137-5146.

ANEXOS

Anexo 1

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PROTOCOLO AIDA MODIFICADO

INDUCCIÓN A LA REMISION:

ATRA 25 mg/m² de superficie corporal (SC)/día dividido en dos dosis administradas con diferencias de 12 horas por vía oral hasta lograr la remisión completa en un máximo de 60 días, lo que ocurra primero, en pacientes menores de 15 años. (Inicia día 0)

En pacientes mayores de 15 años. ATRA 45 mg/m² de SC aplicado de la misma forma (en pacientes pequeños o aquellos con incapacidad para deglutir el medicamento existe la opción del uso de ATRA liposomal Intravenoso)

IDARRUBICINA 12mg/m², intravenosa (IV) a una concentración mínima de 1mg/ml de solución fisiológica al 0.9% para pasar en 30 minutos, los días 2, 4, 6 y 8

CONSOLIDACIÓN

Se administraran 3 cursos de consolidación mensual a base de:

IDARRUBICINA 5 mg /m²/día cada 24 horas IV a una concentración mínima de 1 mg/ml de solución fisiológica al 0.9% para pasar en 30 minutos por 4 días (curso 1)

MITOXANTRONA 10 mg / m² /día cada 24 horas IV a una concentración mínima de 0.2-0.5/ml de solución fisiológica para pasar en 60 minutos por 5 días (curso 2)

IDARRUBICINA 12mg/m²/día IV a una concentración mínima de 1 mg/ml en solución fisiológica para pasar en 30 minutos un solo día (curso 3)

MANTENIMIENTO : duración 2 años

MERCAPTOPURINA 90mg /m²/día vía oral cada 24 horas a las 18 horas

METOTREXATE 15mg /m²/ de SC por vía intramuscular cada semana

ATRA intermitente 45mg /m²/días por 15 días cada 3 meses

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEL PROTOCOLO DE LAP EN TRATAMIENTO

Nombre _____ afiliación _____

Edad _____ Genero F () M ()

Fecha de Diagnóstico _____

Fecha de inicio de tx: _____

CARACTERISTICAS CLINICAS: hemorragia (especifique sitio) _____

Trombosis (especifique sitio) _____ hepatomegalia _____

esplenomegalia _____ adenomegalias _____

Fiebre _____

CARACTERISTICAS BIOLOGICAS:

Hb _____ leucocitos _____ plaquetas _____

Tiempos de coagulación _____ fibrinógeno _____ dímero D _____

Aspirado de MO: celularidad _____ Megacariocitos _____ % de blastos _____

% de promielocitos _____ hipergranular () hipo granulares () basofílicos ()

PAS: + () - () POX: + () - () Esterasa + () - () FA + () - () Azul de toluidina: + () - ()

INMUNOFENOTIPO (%) CD33 _____ CD13 _____ CD9 _____

HLA-DR _____ CD34 _____ CD7 _____ CD11 _____ CD14 _____

CD2 _____ CD56 _____

CARIOTIPO: t (15:17) + () - () t (11 :17)+ () - () otras: especifique _____

Riesgo bajo o alto: _____

RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

Remisión si () no () anotar día del tratamiento que integró RC _____

Recaída si () no () anotar fecha de recaída y etapa del tratamiento _____

Supervivencia libre de evento (días) _____

Supervivencia global (días) _____

En caso de fallecimiento anotar fecha, día del tratamiento y causa

Complicaciones presentadas durante el tratamiento: _____