

Dosis baja de ácido transretinoico en adultos con leucemia promielocítica aguda

Gustavo Ramos-Blas[†], Xavier López-Karpovitch*, Erick Crespo-Solís y Álvaro Aguayo

Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Resumen

Antecedentes: El tratamiento estándar de la leucemia promielocítica aguda (LPA) incluye ácido transretinoico (ATRA) (45 mg/m²) con quimioterapia (QT). Un estudio previo evaluó ATRA a dosis bajas (25 mg/m²) y mostró eficacia clínica parecida a la dosis estándar. **Objetivo:** Evaluar remisión completa (RC) y supervivencia (SV) en adultos con LPA de novo expuestos a dosis baja de ATRA y daunorubicina (DNR). **Material y método:** Se incluyeron pacientes con LPA diagnosticados entre 2000-2006. El tratamiento consistió en fase de inducción a la remisión (IR) con ATRA (25 mg/m²) + DNR (45 mg/m²) y posteriormente tres consolidaciones con ATRA (25 mg/m²) y DNR (25 mg/m²), seguido de mantenimiento por 2 años con 6-mercaptopurina, metotrexato y ATRA (25 mg/m²). **Resultados:** La mediana de edad de los 19 pacientes fue 31 años. El 78.9% alcanzó RC. La mortalidad durante la IR fue 15.8%. Cuarenta por ciento de los enfermos recayeron y todos alcanzaron segunda RC con ATRA (45 mg/m²) + QT. Con una mediana de seguimiento de 2.97 años la SV fue 57.9%. **Conclusión:** La dosis baja de ATRA logra una tasa de RC aceptable. No se recomienda el empleo de ATRA a dosis < 45 mg/m² durante la IR en adultos con LPA de novo por la alta tasa de recaída.

PALABRAS CLAVE: Leucemia promielocítica aguda. ATRA dosis baja. Leucemia mieloide aguda.

Abstract

Background: Standard therapy in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) includes all-trans retinoic acid (ATRA) (45 mg/m²) and chemotherapy. A previous study showed that therapeutic efficacy between low-dose ATRA (25 mg/m²) and standard dose of ATRA was alike. **Objective:** To evaluate complete remission (CR) and survival (SV) in untreated adults with APL exposed to low-dose ATRA and daunorubicin (DNR). **Material and method:** Patients diagnosed between 2000-2006 were included. Induction therapy (IT) consisted of ATRA (25 mg/m²) and DNR (45 mg/m²), followed by three consolidations with ATRA (25 mg/m²) and DNR (25 mg/m²). Maintenance included 6-mercaptopurine, methotrexate and ATRA (25 mg/m²) for two years. **Results:** Median age of the 19 patients was 31 years. CR was achieved by 78.9% of patients. Mortality during IT was 15.8%. Forty percent of patients relapsed and all achieved second CR with ATRA (45 mg/m²) and chemotherapy. With a median follow-up of 2.97 years for the entire group SV was 57.9%. **Conclusion:** Although CR rate with low-dose ATRA is acceptable, doses of ATRA < 45 mg/m² for in untreated adults with APL are not recommend due to its high relapse rate.

KEY WORDS: Acute promyelocytic leukemia. Low-dose ATRA. Acute myeloid leukemia.

Correspondencia:

*Xavier López Karpovitch
Departamento de Hematología y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: xlopezk@gmail.com

Reimpresos:

[†]Gustavo Ramos-Blas
Departamento de Hematología
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Avda. Cuauhtémoc, 330
Col. Doctores, C.P. 06720 Cuauhtémoc, México, D.F.
E-mail: dr.ramosblas@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 07-03-2013

Fecha de aceptación: 07-03-2013

Introducción

La LPA es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) con características clínicas y biológicas distintas^{1,2}. En la mayoría de los enfermos se identifica la translocación recíproca balanceada entre los cromosomas 15-17, lo cual genera un gen de fusión entre las regiones promielocito (PML) y receptor α del ácido retinoico (RAR- α)^{3,4}.

La frecuencia de LPA varía de acuerdo con las características étnicas⁵. En México, la proporción de casos con LPA oscila entre el 20-35% de las LMA⁶⁻⁸. Por morfología se reconocen la forma típica hipergranular y la variante microgranular (LPAv), que puede confundirse con LMA monocítica⁹. Las características inmunofenotípicas entre ambas formas morfológicas son también distintas¹⁰⁻¹⁴.

La introducción de ATRA al tratamiento de la LPA modificó la evolución natural de la enfermedad, mejoró el pronóstico de la misma e incrementó la tasa de RC y SV libre de enfermedad¹⁵. Los estudios fase II con ATRA como agente único en LPA fueron realizados en China¹⁶ y Francia¹⁷. Con base en diferentes estudios, en particular los de los grupos GIMEMA y PETHEMA, para el año 2000 se estableció que la dosis estándar de ATRA en pacientes adultos con LPA era de 45 mg/m²/día¹⁸⁻²³. Sin embargo, solo un estudio publicado en 1993 había demostrado que la dosis baja de ATRA (25 mg/m²/día) era tan eficaz como la dosis estándar de 45 mg/m²/día²⁴.

En nuestro Departamento, a partir del año 2000, se decidió tratar a los enfermos con LPA *de novo* con ATRA a dosis baja justificado en: a) el reporte que demostró que la dosis baja de ATRA era tan efectiva como la dosis estándar²⁴; b) la percepción general de que los niños y adultos jóvenes toleran menos la dosis estándar y tienen una incidencia relativamente mayor de pseudotumor *cerebr*²⁵, y c) aspectos económicos de la población mexicana, donde el salario mínimo diario es de ~US\$ 4.90 y cada cápsula de 10 mg de ATRA (Vesanoid®) cuesta ~US\$ 10.70.

Este trabajo evalúa de manera retrospectiva el empleo de ATRA a dosis baja con QT en pacientes adultos con LPA *de novo* sin tratamiento previo.

Material y método

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LPA *de novo* que ingresaron entre el 18 de marzo de 2000 y el 15 de marzo de 2006 con citogenética t(15;17) y/o

identificación del rearrreglo molecular PML/RAR- α por hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), desempeño físico > 30% de la escala de Karnofsky o *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG) entre 0-3, creatinina en suero < 2.5 mg/dl, pruebas de funcionamiento hepático inferior a tres veces el límite superior normal, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo normal y en las mujeres prueba de embarazo negativa. Los criterios de exclusión fueron: hemorragia cerebral o pulmonar, infección grave, enfermedad hepática o renal, embarazo, cáncer concomitante, historia de enfermedad cardíaca al menos 2 años previos a la inclusión, historia de mielodisplasia, anemia aplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad sistémica crónica. Los criterios de eliminación fueron: toxicidad grado III o IV relacionada con el uso de ATRA y retiro voluntario del enfermo.

El diagnóstico de LPA se estableció de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud²⁶, y el riesgo de la LPA se asignó de acuerdo con la clasificación PETHEMA²³. La evaluación morfológica de las laminillas de sangre y médula ósea se realizó con la tinción de Wright, y la inmunofenotipificación celular se practicó mediante citometría de flujo en muestras de sangre o médula ósea. El equipo empleado para realizar la inmunofenotipificación fue el CyAn ADP (Dako, Fort Collins, USA), utilizando el siguiente panel de anticuerpos monoclonales: CD2, CD34, CD56, CD117 y antígeno leucocitario humano (HLA)-DR. Desde el diagnóstico y durante la QT de inducción todos los pacientes fueron evaluados con pruebas de laboratorio para identificar coagulación intravascular diseminada.

Criterios de respuesta

Remisión completa hematológica: ausencia de promielocitos en sangre, < 5% promielocitos en médula ósea, hemoglobina > 10 g/dl y plaquetas > 100 × 10⁹/l sin transfusión y neutrófilos totales > 1,000 × μ l.

Los pacientes que no alcanzaron RC recibieron tratamiento de reinducción con esquemas de segunda línea (véase resultados).

Recaída o enfermedad activa: presencia de promielocitos en sangre, > 5% de promielocitos en médula ósea y presencia de FISH positivo para PML/RAR- α y/o citogenética para la t(15;17) en médula ósea.

Terapia de inducción

Pacientes con leucocitos al diagnóstico < 5 × 10⁹/l: ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, por

90 días. Se adicionó QT con DNR 45 mg/m²/día en infusión iv. de 30 min por 3 días (días 1-3) cuando: se cumplieran 90 días con ATRA, cuenta leucocitaria > 5 × 10⁹/l o RC hematológica.

Pacientes con leucocitos al diagnóstico > 5 × 10⁹/l: DNR 45 mg/m²/día en infusión iv. de 30 min por 3 días (días 1-3) + ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, por 90 días.

Terapia de consolidación

Se inició cuando el paciente alcanzó RC hematológica e incluyó tres ciclos mensuales con DNR 45 mg/m²/día en infusión iv. de 30 min por 3 días (días 1-3) + ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, días 1-14. Segundo ciclo DNR 45 mg/m²/día en infusión iv. de 30 min por 2 días (días 1 y 2) + ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, días 1-14, y el tercer ciclo DNR 45 mg/m²/día en infusión iv. de 30 min día 1 + ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, días 1-14.

Terapia de mantenimiento

Se inició cuando el enfermo se encontró recuperado de las consolidaciones y continuó en RC hematológica con: mercaptopurina 90 mg/m²/día v.o.; metotrexato 15 mg/m² v.o. de forma semanal, ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, por 2 semanas, cada 12 semanas. La dosis de mercaptopurina y metotrexato se redujeron 50% con cuenta leucocitaria < 3.5 × 10⁹/l y se suspendían ambos medicamentos con cuenta leucocitaria < 2.5 × 10⁹/l. El mantenimiento se dio por 2 años.

En los pacientes que desarrollaron síndrome de ATRA (SATRA), se suspendió el fármaco y se inició dexametasona 10 mg/12 h iv. por 3 días¹⁸. Asimismo, se utilizó filgrastim o molgramostim a consideración del clínico.

Debido al carácter retrospectivo del presente estudio, no se requirió consentimiento informado. Todos los pacientes o sus representantes fueron informados del tratamiento y firmaron el documento de autorización de manejo del Instituto. La investigación se realizó con base en los criterios de la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos.

Análisis estadístico

El análisis se cerró el 31 de enero de 2009. Se describieron las variables continuas mediante medianas e

intervalos y las variables categóricas en frecuencias y proporciones. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para SV, y las curvas de SV se compararon por el método de Log-Rank. Los factores de riesgo relacionados con RC y SV se analizaron mediante regresión logística.

Resultados

En el periodo de 6 años se diagnosticaron en el Instituto 141 casos de LMA, de los cuales 19 (13.5%) correspondieron a LPA *de novo*. Las características demográficas, morfológicas e inmunofenotípicas, así como la clasificación por riesgo y el resultado clínico al último seguimiento se muestran en la tabla 1. La mediana de edad de los 19 pacientes (13 mujeres) fue de 31 años (oscilación 17-57 años). De acuerdo con el riesgo²³, 31.6%, 52.6% y 15.8% de los casos fueron de riesgo alto, intermedio y bajo, respectivamente. Al diagnóstico, seis pacientes (31.6%) tuvieron cuenta de leucocitos > 10 × 10⁹/l, 14 (73.7%) cuenta de plaquetas < 40 × 10⁹/l, y 10 pacientes (52.6%) presentaron simultáneamente dímero-D elevado y fibrinógeno bajo. Tres pacientes (15.8%) tuvieron LPAv, y el resto de ellos presentaron morfología típica. La expresión de los antígenos HLA-DR, CD34, CD117, CD56 y CD2 se analizó en 16 de 19 pacientes. En ningún caso se expresaron los antígenos HLA-DR y CD56. Siete enfermos expresaron el antígeno CD117 (43.75%), un caso con LPAv. La expresión de CD34 fue positiva en tres casos (18.7%), uno con LPAv. Solo dos pacientes (12.5%) expresaron el antígeno CD2, y ambos tenían LPAv (Tabla 1).

Al diagnóstico, en 9/19 pacientes (47.4%) se realizó citogenética, la cual fue positiva para la translocación 15;17 en el 66.6%. También se practicó FISH para PML/RAR- α en 15/19 pacientes (78.9%), la cual fue positiva en 86.7% de los casos.

De los 19 pacientes que recibieron tratamiento de IR, 15 (78.9%) alcanzaron RC, los cuatro pacientes restantes fallecieron: tres durante la terapia de IR a los días 3, 6 y 29; el cuarto paciente fue refractario a tratamiento y falleció al día 202 de seguimiento.

Posterior a la IR, la citogenética se realizó en 10/15 pacientes (66.7%), y la prueba de FISH para PML/RAR- α se practicó en 12/15 enfermos (80%). En todos los casos el estudio citogenético y/o FISH fueron negativos.

La mortalidad en los primeros 30 días fue del 15.8%. Las causas de muerte durante la IR fueron:

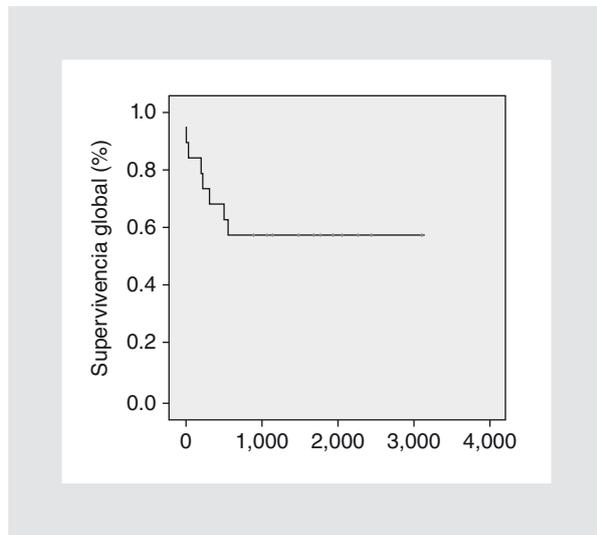


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia en el grupo total de pacientes ($n = 19$) con LPA.

hemorragia cerebral ($n = 2$), hemorragia pulmonar masiva ($n = 1$), y el paciente refractario a tratamiento falleció por aplasia secundaria a QT de reinducción. Dos pacientes presentaron SATRA, el cual se controló con éxito con dexametasona. No hubo mortalidad relacionada con el SATRA, y ambos pacientes alcanzaron RC. De los 15 pacientes que alcanzaron RC, seis (40%) recayeron. De ellos, dos habían presentado SATRA en la IR. Todos los pacientes en recaída recibieron terapia de reinducción y lograron segunda RC. Los esquemas de reinducción fueron etopósido, mitoxantrona y arabinósido de citosina (EMA)²⁷ en cuatro pacientes, 7 + 3 (arabinósido de citosina y DNR) con ATRA en uno y DNR con ATRA en un paciente. La dosis de ATRA en los tratamientos de rescate fue de 45 mg/m². Dos de los seis enfermos en segunda RC recibieron trasplante de médula ósea autólogo (Tabla 1).

Con una mediana de seguimiento para todo el grupo de 1,070 días (oscilación 3-3,106 días), la SV fue de 57.9% (Fig. 1) y las medianas (oscilaciones) de acuerdo con el riesgo²³ bajo, intermedio y alto fueron de 1,070 días (306-1,939), 1,017 días (29-3,106) y 1,083 días (3-2,447), respectivamente, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.794$). La SV fue significativamente mayor ($p < 0.001$) en los pacientes que alcanzaron RC comparada con aquellos que fallaron a la terapia de IR (información no mostrada).

La mortalidad en los 19 enfermos fue 42.1%: tres muertes durante la IR, un paciente refractario a terapia

de IR falleció por complicaciones asociadas a la QT de salvamento, y cuatro pacientes fallecieron en RC; uno en primera RC posterior a la tercera consolidación y tres pacientes en segunda RC posterior a la tercera consolidación. Estos tres pacientes desarrollaron neumonía y fallecieron por complicaciones asociadas al proceso infeccioso. De los seis pacientes que alcanzaron segunda RC, tres permanecían vivos a la fecha del cierre del estudio, dos de ellos recibieron trasplante de médula ósea autólogo (Tabla 1).

El análisis univariado de las variables al diagnóstico, como edad, sexo, grupo de riesgo, cuenta de leucocitos y de plaquetas, cuantificación de dímero-D y fibrinógeno, así como la expresión de los antígenos CD2, CD34 y CD117 en la RC y SV, mostró que solo la cuenta leucocitaria $> 10,000 \mu\text{l}$ alcanzó significancia estadística con la SV (riesgo relativo [RR]: 5.54; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.10-27.96; $p = 0.014$).

Discusión

Está bien establecido que la dosis estándar de ATRA para el tratamiento de la LPA es de 45 mg/m², y que este debe acompañarse de QT a base de antraciclicos con o sin arabinósido de citosina²². Así, se logran tasas de RC que oscilan entre el 72-95%²⁸. En este trabajo se evaluó la dosis baja de ATRA (25 mg/m²) en combinación con DNR en pacientes con LPA *de novo*. La dosis de 25 mg/m² fue tomada del estudio publicado en 1993 por Castaigne, et al.²⁴, quienes incluyeron 12 pacientes con LPA *de novo* y 18 con LPA en recaída con una mediana de edad de 56 años (oscilación 10-81 años). En este estudio donde el ATRA se usó como agente único durante la IR y la QT se administró en la consolidación, los autores informaron que la dosis baja de ATRA lograba un pico de concentración plasmática y una mediana de área bajo la curva similar a la dosis de 45 mg/m². Además, la eficacia terapéutica y complicaciones no fueron estadísticamente diferentes a las encontradas con ATRA a 45 mg/m²²⁴.

La tasa de RC en nuestra serie fue de 78.9% inferior a la informada en el estudio previo de dosis bajas de ATRA (83.3% en los 12 casos *de novo*)²⁴. Ambas tasas de RC se encuentran dentro de lo informado en otras series, que van del 71-95%^{19-22,28-30}. En nuestro estudio, la mortalidad temprana en los primeros 30 días de establecido el diagnóstico fue del 15.8%, parecida a la informada en pacientes sin terapia previa expuestos a dosis baja de ATRA, que fue de 16.6%²⁴. Un estudio

Tabla 1. Características demográficas, morfológicas, inmunofenotípicas y riesgo al diagnóstico; desenlace clínico

Paciente	Sexo/ Edad	Riesgo	Morfología	DR	CD34	CD117	CD56	CD2	Último seguimiento
1	F/40	I	Típica	ND	ND	ND	ND	ND	Vivo, RC2
2	M/33	I	Típica	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Muerto, RC2
3	M/40	B	Típica	ND	ND	ND	ND	ND	Muerto, RC2
4	F/57	A	Típica	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Vivo, RC1
5	F/39	A	Variante	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos	Muerto, IR
6	M/23	I	Variante	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Muerto, RC1
7	F/24	I	Típica	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Muerto, ER
8	F/31	I	Típica	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg	Muerto, IR
9	F/18	I	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Vivo, RC2, TMO
10	F/33	A	Variante	Neg	Neg	Pos	Neg	Pos	Vivo, RC1
11	M/25	A	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Muerto, RC2
12	F/17	I	Típica	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Vivo, RC1
13	M/29	I	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Perdido, RC1
14	F/39	A	Típica	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Muerto, IR
15	F/20	I	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Vivo, RC1
16	M/18	A	Típica	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg	Vivo, RC1
17	F/26	B	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Vivo, RC2, TMO
18	F/40	I	Típica	ND	ND	ND	ND	ND	Vivo, RC1
19	F/33	B	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Vivo, RC1

F: femenino; M: masculino; I: intermedio; B: bajo; A: alto; ND: no determinado; Neg: negativo; Pos: positivo; RC1: primera remisión completa; RC2: segunda remisión completa; ER: enfermedad refractaria; TMO: trasplante de médula ósea.

brasileño y más recientemente la Universidad de Stanford han informado tasas de mortalidad temprana más elevadas, del 26.4 y 26%, respectivamente^{31,32}. Desafortunadamente, dos series mexicanas publicadas en extenso no informan la tasa de mortalidad temprana^{30,33}.

La frecuencia de SATRA en nuestra serie fue de 10.5%, inferior a la informada en el estudio original de dosis bajas de ATRA²⁴, que fue de 26.6%, y dentro de lo informado por otros autores, 6-16%^{22,29,31,34,35}. Ninguno de nuestros enfermos falleció por esta complicación, mientras que en el estudio original de dosis baja de ATRA²⁴ la mortalidad asociada a SATRA fue de 37.5%. Es muy probable que la frecuencia menor de SATRA en nuestra serie se explique a QT administrada durante la IR. Se ha informado que el uso profiláctico de prednisona durante la IR evita la aparición de SATRA^{30,33}.

La tasa de recaída en nuestra serie fue de 40%, superior a la informada en estudios previos, en que osciló entre 4.1-30%^{22,29,30}. Todos nuestros enfermos alcanzaron segunda RC con diferentes tratamientos de rescate que incluyeron ATRA a 45 mg/m².

El ATRA modifica la estabilidad proteica y la actividad transcripcional de represión de la oncoproteína de fusión PML/RAR- α , lo que se traduce en diferenciación morfológica, inhibición del crecimiento y depuración de las células iniciadoras de LPA (CILPA). Los estudios *in vitro* sugieren que las dosis bajas de ATRA inducen diferenciación pero no inhiben de manera eficiente el crecimiento de las CILPA, y por ende la erradicación de las CILPA es incompleta³⁶. Esto podría explicar la tasa mayor de recaída asociada al empleo de dosis baja de ATRA durante la IR encontrada en nuestra serie.

A partir del día 552, la SV en el 57.9% de nuestros enfermos permaneció estable (Fig. 1). Esto contrasta con la SV libre de enfermedad observada a los 3 años en pacientes mexicanos, que fue menor, 41%³⁰. La SV en nuestra serie es parecida a lo informado por un grupo mexicano²⁹ y de Brasil³¹ e inferior a lo publicado por grupos colaborativos europeos³⁷. En nuestra serie, 21% de los casos fallecieron en RC, durante las consolidaciones, cifra superior a la informada por el grupo de Brasil de 10.5% y los estudios LPA96 y LPA99 del grupo español PETHEMA, de 1.9 y 0.44%, respectivamente^{31,38}. Ignoramos la causa de esta mayor tasa de mortalidad asociada a la tercera consolidación, ya que la dosis de QT usada en nuestro estudio fue semejante a la empleada por otros autores en estudios previos³⁸.

La mediana de edad en nuestra población de 31 años es semejante a la informada por autores mexicanos y brasileños y menor en comparación con las series europeas^{7,29-31,33,37}. Algunos estudios indican que la expresión del antígeno CD2 en células leucémicas de pacientes con LPA les confiere un pronóstico desfavorable^{13,39}. Encontramos que dos pacientes expresaron CD2, y ambos casos correspondieron a LPAV. La incidencia de LPAV se ha reportado en cerca de 25%¹⁰, en nuestra serie, la LPAV representó el 15.7% de los casos, y de los tres pacientes que presentaron esta morfología, uno falleció y los otros dos permanecían vivos al cierre del estudio.

Se han identificado factores que influyen en el riesgo de recaída; de estos, la cuenta plaquetaria $< 40 \times 10^9/l$ y la cuenta de leucocitos $> 10 \times 10^9/l$ confieren una probabilidad de recaída del 10 y 30%, respectivamente²³. En el análisis univariado, nuestros pacientes con cifra de leucocitos $> 10 \times 10^9/l$ al diagnóstico mostraron peor SV. Ningún otro factor impactó significativamente la RC o la SV. En relación con la distribución por riesgo²³, nuestros resultados son parecidos a los informados por el grupo de Brasil³¹. Quizá la ausencia de diferencias en la SV de acuerdo con el riesgo²³ en nuestra serie esté dada por el escaso número de casos incluidos.

Para nuestro conocimiento, este trabajo es el segundo en el que se emplea ATRA a dosis $< 45 \text{ mg/m}^2$ en adultos con LPA. Los resultados del presente estudio permiten concluir que la dosis baja de ATRA (25 mg/m^2) en combinación con DNR logra una tasa de RC aceptable (79%) y con baja frecuencia de SATRA (10.5%). Sin embargo, debido a la alta tasa de recaída (40%), no se recomienda el empleo de ATRA a dosis $< 45 \text{ mg/m}^2$ durante la IR en adultos con LPA *de novo*.

Bibliografía

- Warrell RP Jr, De The H, Wang HY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1993;329:177-89.
- Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009;114:5126-35.
- Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia. *Lancet*. 1977;1:549-50.
- Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, et al. The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR- α fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell*. 1993;7:423-31.
- Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;87:308-13.
- Ruiz-Argüelles GJ. Promyelocytic leukemia in Mexican mestizos. *Blood*. 1997;89:348-9.
- Almaguer-Gaona C, Cantú-Rodríguez OG, Hernández-Garza NE, Gómez-Almaguer D. Leucemia aguda. Observaciones epidemiológicas en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. *Med Univ*. 1998;1:15-7.
- Piedras J, López-Karpovitch X, Cárdenas MR. Cellular immunophenotypes in 97 adults with acute leukemia. *Rev Invest Clin*. 1997;49:457-64.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. A variant form of hypergranular promyelocytic leukaemia (M3). French-American British (FAB) Cooperative group. *Br J Haematol*. 1980;44:169-70.
- Paietta E, Andersen J, Gallaguer R, et al. The immunophenotype of acute promyelocytic leukemia (APL): an ECOG study. *Leukemia*. 1994; 8:1108-12.
- Orfao A, Chillon MC, Bortoluci AM, et al. The flow cytometric pattern of CD34, CD15 and CD13 expression in acute myeloid leukemia is highly characteristic of the presence of PML-RAR- α gene rearrangements. *Haematologica*. 1999;84:405-12.
- Ortuño F, Orfao A. Aplicación de la citometría de flujo en el diagnóstico y seguimiento de las leucemias agudas. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:423-36.
- Guglielmi C, Martelli MP, Diverio D, et al. Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukemia: correlation with morphology type of PML gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases. *Br J Haematol*. 1998;102(4):1035-41.
- Piedras J, López-Karpovitch X, Cárdenas MR. Light scatter and immunophenotypic characteristics of blast cells in typical acute promyelocytic leukemia and its variant. *Cytometry*. 1998;32:286-90.
- Avvisati G, Tallman MS. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16:419-32.
- Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988;72:567-72.
- Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al. Effect of all-transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL91 group. *Blood*. 1993;82:3241-9.
- Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Int Med*. 1992;17:292-6.
- Fenaux P, Castaigne S, Dombret H, et al. All-trans retinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a pilot study on 26 cases. *Blood*. 1992;80:2176-81.
- Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, et al. All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia group. *Blood*. 1995;85:1202-6.
- 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;88:1390-8.
- Sanz MA, Martín G, Rayón C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukaemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML-RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood*. 1999;94:3015-21.
- Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96:1247-53.
- Castaigne S, Lefebvre P, Chomienne C, et al. Effectiveness and pharmacokinetics of low-dose all-trans retinoic acid (25 mg/m^2) in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1993;82:3560-3.
- Chen GQ, Shen ZX, Wu F, et al. Pharmacokinetics and efficacy of low-dose all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 1996;10:825-8.
- Arber DA, Brunning RD, LeBeau MM, et al. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. p. 110-23.

27. Thomas X, Fenaux P, Dombret H, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) to increase efficacy of intensive sequential chemotherapy with etoposide, mitoxantrone and cytarabine (EMA) in previously treated acute myeloid leukemia: a multicenter randomized placebo-controlled trial (EMA trial). *Leukemia*. 1999;13:1214-20.
28. Parmar S, Tallman M. Acute promyelocytic leukemia: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:1379-92.
29. Ramos-Peñafiel CO, Castellanos-Sinco H, Montaña E, Martínez-Murillo C, Lavielle P, García-Vidrios V. Experiencia del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LAP) en el Hospital General de México. *Protocolo LAP 2001*. *Revista de Hematología*. 2009;10 Suppl 2:57.
30. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizabal E, Delgado-Lamas JL, Gómez-Almaguer D. All trans-retinoic acid decreases early mortality in patients with promyelocytic leukemia and can be given entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol*. 1999;62:139-43.
31. Henriques R, Morais RA, Ribeiro F, De Mattos E, De Oliveira C, Fagundes E. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica*. 2007;92:1431-2.
32. McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S, et al. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2012;97:133-6.
33. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B, Ruiz-Delgado GJ, Reyes-Núñez V. Treatment of acute promyelocytic leukemia: a single institution experience. *Rev Invest Clin*. 2005;57:415-9.
34. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all-trans retinoic 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;94:1192-2000.
35. Firkin FC, Mathews JP, Bradstock KF, Wiley JS. A phase II study of all-trans retinoic acid (ATRA) with prednisone prophylaxis in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999;94:4225.
36. Nasr R, Guillemin MC, Ferhi O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nat Med*. 2008;14:1333-42.
37. Ades L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*. 2008;111:1078-84.
38. Sanz MA, Guillermo M, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004;103:1237-43.
39. Biondi A, Luciano A, Bassan R, et al. CD2 expression in acute promyelocytic leukemia is associated with microgranular morphology (FAB M3v) but not with any PML gene breakpoint. *Leukemia*. 1995;9:1461-6.