

Experiencia en México en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda del adulto

Sue Cinthya Gómez-Cortés,* Fernando Pérez-Rocha y Eduardo Terreros-Muñoz

Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D. F., México

RESUMEN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloblástica aguda de características especiales tanto morfológicamente como por su comportamiento clínico y biológico, tiene una mayor incidencia en países latinoamericanos de 22-37%. Cursa con un síndrome hemorrágico severo y agudo en 80 a 90% de los casos, condicionando un riesgo alto de hemorragia potencialmente fatal con altamortalidad temprana, incluso antes de poder iniciar el tratamiento. Tanto la coagulación intravascular diseminada como la fibrinólisis anormal son las causas más frecuentes de este síndrome hemorrágico. En la LPA se presenta una alteración citogenética específica, en más de 95% de los casos, la traslocación recíproca entre los cromosomas 15 y 17, con la formación de un gen quimérico PML-RAR alfa, que altera la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células mieloides y por lo tanto está implicado en la patogénesis de la enfermedad, así como en la respuesta al ácido retinoico (ATRA). En los últimos años el advenimiento del ácido retinoico (ATRA) y más recientemente del trióxido de arsénico han logrado mejorar el tratamiento de la LPA, cambiando así la elevada mortalidad y mejorando la sobrevida de esta enfermedad. La asociación de ácido retinoico o ATRA más antracíclico (daunorrubicina o idarrubicina), ha logrado una RC de 90 a 95%, así como una SLE de 86%, con menor número de recaídas. La finalidad del tratamiento de consolidación es erradicar la clona leucémica, está basado en el uso de por lo menos dos ciclos de antracíclico. El tratamiento de mantenimiento demostró su mayor utilidad en pacientes con cuentas de leucocitos altos en donde se presenta con mayor frecuencia la recaída. En México en un estudio prospectivo realizado en un grupo de pacientes adultos con LPA de reciente diagnóstico a los que se les aplicó ATRA más idarrubicina en inducción de remisión, tres consolidaciones con idarrubicina y mantenimiento con ATRA y quimioterapia. Se obtuvo una remisión completa de 92% con una mortalidad temprana de 8%, una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 77% y 12% de recaídas. Anteriormente la LPA se caracterizaba por un alto rango de mortalidad temprana 20 a 47%, sin embargo en la actualidad se considera el subtipo más curable de las leucemias mieloblásticas agudas. Sin embargo no todos los pacientes pueden ser curados con dicho tratamiento (5-15%), lo anterior debido a muerte temprana, recaídas y muerte durante la quimioterapia de consolidación.

Palabras clave:

Leucemia promielocítica, ATRA

SUMMARY

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloblastic leukemia (AML) with special morphological characteristics as well as clinical and biological behavior. In Latin America, there is an increased incidence of 22-37%. APL presents as an acute and severe hemorrhagic syndrome in 80-90% of cases, with a high risk of potentially fatal hemorrhage with high early mortality even before treatment is initiated. Both disseminated intravascular coagulation and abnormal fibrinolysis are the most frequent causes of this hemorrhagic syndrome.

In APL, a specific cytogenetic alteration presents itself in >95% of the cases, the reciprocal translocation between chromosomes 15 and 17 with the formation of a chimeric gene PML-RARalpha, which alters the proliferation, differentiation and apoptosis of myeloid cells and, thus, is implicated in the pathogenesis of the disease and in the response to all-trans retinoic acid (atRA).

In recent years the advent of atRA and, more recently, arsenic trioxide have succeeded in improving the treatment of APL, thus changing both the high mortality and improving survival in this disease. The association of atRA or ATRA plus anthracycline (daunorubicin or idarubicin) has achieved a complete response of 90-95% as well as a 5-year disease-free survival of 86% with fewer relapses.

The goal of consolidation treatment is to eradicate the leukemic clone and is based on the use of at least two anthracycline cycles. Maintenance therapy proved most useful in patients with high leukocyte counts when relapse is most frequently found. In Mexico, a prospective study was conducted in a group of adult patients with newly diagnosed APL who were given atRA plus idarubicin in induction of remission, three idarubicin consolidations and maintenance with atRA and chemotherapy. Complete remission was obtained in 92% with early death in 8%. Five-year disease-free survival was 77% with a relapse rate of 8%.

Previously, APL was characterized by a high rate of early mortality (20-47%); however, it is now considered the most curable subtype of AML. Not all patients are able to be cured with this treatment (5-15%) due to early death, relapses, and death during consolidation chemotherapy.

Key words:

Promyelocytic leukemia, all-trans retinoic acid (atRA)

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Sue Cynthia Gómez-Cortés. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Departamento de Hematología, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06720 México D. F., México. Tel: (55) 5627 6900, Ext. 21406. Correo electrónico: sue@acuario.co

Introducción

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) representa de 10 a 15% de todos los casos de leucemia mieloblástica aguda en adultos jóvenes, con una incidencia mayor en países latinoamericanos de 22-37%.¹⁻⁵ La LPA es una patología de características especiales tanto morfológicamente como por su comportamiento clínico y biológico, como fue descrito por primera vez por Hillestad en 1957.² Se caracteriza por la presencia de más de 30% de promielocitos atípicos en médula ósea, existen dos variedades morfológicas: la hipergranular o clásica, que se presenta en la mayoría de los casos, y la microgranular, presente en 15 a 20% de los casos.^{5,6}

Una de las características clínicas particulares de esta leucemia, es que se presenta en 90% de los casos en pacientes jóvenes con una edad media de presentación de 40 años con rango de 15 a 60 años. Cursa con un síndrome hemorrágico severo y agudo en 80 a 90% de los casos, que aunado a trombocitopenia secundaria a infiltración, condicionan un riesgo alto de hemorragia potencialmente fatal (principalmente en sistema nervioso central), presentando por lo anterior una alta mortalidad temprana, incluso antes de poder iniciar el tratamiento.^{1,2,7-9} Tanto la coagulación intravascular diseminada como la fibrinólisis anormal son las causas más frecuentes de este síndrome hemorrágico, reportándose entre otros hallazgos niveles altos de anexina II en la superficie de las células leucémicas, lo que favorece la activación del sistema fibrinolítico.⁵

En la LPA se presenta una alteración citogenética específica, presente en más de 95% de los casos, la traslocación recíproca entre los cromosomas 15 y 17, que fusiona el gen promielocítico (PML) del cromosoma 15 con el receptor del ácido retinoico (RAR-alfa) ubicado en el cromosoma 17, con la formación de un gen quimérico PML-RAR alfa que interfiere con la diferenciación terminal de la serie granulocítica, induciendo un bloqueo de la diferenciación mieloide a nivel de promielocito con supervivencia prolongada del mismo y acumulación de las células neoplásicas; altera la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células mieloides y por lo tanto está implicado en la patogénesis de la enfermedad, así como en la respuesta al ácido retinoico (ATRA). Este marcador permite precisar el diagnóstico de LPA, sirve para identificar

la enfermedad mínima residual (EMR) y los casos de recaída. Se han descrito casos de LPA con t(11;17) y t(5;17) resistentes al tratamiento con ATRA.¹⁰⁻¹⁴

La LPA requiere un tratamiento específico debido al riesgo de muerte por hemorragia y de recaída asociados con una baja supervivencia. En 1973 Bernard mostró que las células leucémicas son especialmente sensibles a los antracíclicos, lo anterior se debe a una baja expresión de la glicoproteína P (gp-P) y tanto la daunorrubicina como la idarrubicina utilizadas como agentes únicos, logran remisión completa (RC) de 60 a 80%.¹⁵⁻²⁰ Por su parte la quimioterapia citoreductiva, usualmente combinando un antracíclico y arabinósido de citosina (ara-C), fue el tratamiento de primera línea durante un largo periodo de tiempo, logra RC de 75 a 80% y una sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 35 a 45%.

En los últimos años el advenimiento del ácido retinoico (ATRA) y más recientemente del trióxido de arsénico, han logrado mejorar el tratamiento de la LPA. Huang y colaboradores en Shanghai, China fueron los primeros en introducir el tratamiento de diferenciación con ATRA como terapia única en la LPA logrando RC en 90% de los casos, sin embargo los principales inconvenientes de esta modalidad de tratamientos son el síndrome de ATRA en 25% de los casos y la presencia de resistencia al ATRA con recaídas tempranas asociado con hipercatabolismo del medicamento a través del mecanismo del citocromo P450.²¹⁻²⁴

El tratamiento de la LPA de reciente diagnóstico, con la asociación de ácido retinoico o ATRA (Vesanoid) más antracíclico (daunorrubicina o idarrubicina), ha logrado una RC de 90 a 95%, así como una SLE de 86%, con menor número de recaídas y una disminución significativa del síndrome de ácido retinoico.¹⁵⁻¹⁸ El tratamiento con ATRA más quimioterapia reduce el número de transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos, los días con fiebre y antibióticos, la estancia hospitalaria y reduce también el costo promedio del tratamiento de la LPA comparado con la quimioterapia sola (Cuadro I).²⁵⁻³²

El ácido retinoico o ATRA (Vesanoid) es un análogo sintético de la vitamina A, su mecanismo de acción es inducir la diferenciación de las células leucémicas o promielocíticas hacia granulocitos maduros y muerte celular por apoptosis (muerte celular programada). La diferenciación celular es, tal vez, el efecto más importante pero al no tener propiedades

Cuadro I. Tratamiento de inducción de remisión en LPA. Estudios aleatorizados, comparando ATRA más QT con quimioterapia sola

Estudio	Número de pacientes	Tratamiento de Inducción	(%) Remisión completa	(%) Muertes tempranas	(%) SLE
Fenaux P y col. 1993	54	ATRA + QT	97	9	79
LPA 91 ²²	47	QT Sola	81	8	50
Fenaux P y col. 1999	109	ATRA→QT	95	8	75
LPA 93 ¹⁶	99	ATRA + QT	94	7	86
Tallman MS	172	ATRA	72	11	69
y col. 1997 ²⁶	174	QT	69	14	29
Burnett AK	119	ATRA (5d)→QT	70	23	59
y col. 1999 ²⁷	120	ATRA + QT	87	12	78

Significado de abreviaturas: SLE sobrevida libre de enfermedades; ATRA ácido retinoico; QT, quimioterapia.

citostáticas necesita un lapso más prolongado para una respuesta evidente.^{15,17,25}

Debe iniciarse el tratamiento de la LPA de reciente diagnóstico con ATRA antes del inicio de la quimioterapia por dos a cuatro días para disminuir la coagulopatía, en pacientes con cuentas de leucocitos menores a 10,000/microlitro; y en pacientes con cuentas mayores, debe iniciarse ATRA simultáneamente a la quimioterapia para reducir el riesgo de síndrome de ácido retinoico o de diferenciación de 25 a 10% (SAR). El tratamiento con ATRA debe continuarse hasta alcanzar la RC lo que ocurre en un promedio de 30 a 40 días, cuando se asocia a quimioterapia.^{17,27} La dosis de ATRA más utilizada es de 45mg/m²/día, sin embargo en niños se han utilizado dosis bajas con resultados similares.³² Con relación a la dosis de antracíclico, la dosis recomendada de idarrubicina es de 12mg/m²/día por 4 días y de daunorrubicina es de 50-60mg/m²/día por 3 dosis.^{19,20,25}

El tríoxico de arsénico (TA), se empezó a utilizar desde 1990, mejorando los resultados clínicos en pacientes en recaída, refractarios y en pacientes con LPA de reciente diagnóstico. En 1998 Degos y Waxman proponen la utilización de ATRA+ TA en el tratamiento de inducción de remisión en pacientes con LPA de reciente diagnóstico, se realizó así un estudio prospectivo y aleatorizado que mostró que la combinación de ambos fármacos logra una RC de 90% en un periodo de tiempo más corto, así como reducción significativa de la reacción en cadena de polimerasa acoplada a la transcriptasa inversa (RCP-TI) para PML-RAR α y una mayor sobrevida global, con menor porcentaje de recaídas en comparación con la terapia con ATRA o TA solos. Estos resultados, junto con algunos informes recientes de otros centros, demuestran claramente la superioridad del tratamiento de ATRA+TA en el tratamiento de pacientes con LPA de reciente diagnóstico.³³⁻³⁵

Tratamiento de consolidación

Posterior al tratamiento de inducción, 90% de los pacientes continúa con una reacción en cadena de polimerasa acoplada a la transcriptasa inversa (RCP-TI), positiva para PML-RAR α , lo que sugiere que la clona leucémica no es erradicada por el tratamiento de inducción, por lo que es indispensable administrar quimioterapia de consolidación después de haber logrado la RC debido al riesgo de recaída temprana. En la mayoría de los estudios el tratamiento de consolidación está basado en el uso de por lo menos dos ciclos de antracíclico, utilizando daunorrubicina o idarrubicina. La finalidad del tratamiento de

consolidación es erradicar la clona leucémica ya que la persistencia de enfermedad mínima residual (EMR) predice la recaída.^{25,27,31,36}

Tratamiento de mantenimiento

En los estudios realizados en los últimos años, se ha observado que el tratamiento de mantenimiento reduce la incidencia de recaídas y prolonga la sobrevida libre de enfermedad (SLE). En el estudio europeo de Fenau y colaboradores, se observó un menor porcentaje de recaída y una mayor SLE en pacientes que recibieron como tratamiento de mantenimiento ATRA a dosis convencionales por 15 días cada tres meses más quimioterapia consistente en mercaptopurina a dosis de 100mg/m²/día y metotrexate a 10mg/m²/semanal. El tratamiento de mantenimiento demostró su mayor utilidad en pacientes con cuentas de leucocitos altos en donde se presenta con mayor frecuencia la recaída.^{16,27}

En el estudio de Sanz y col. (PETHEMA), que utilizó como tratamiento de mantenimiento ATRA más quimioterapia, el rango de recaída fue del 5% (Cuadro II).³¹

Factores pronósticos

Aproximadamente 5 a 15% de los casos de LPA todavía recaen a pesar del tratamiento de ATRA más quimioterapia, la cuenta de leucocitos es el factor pronóstico más importante.^{24,31} En el grupo de estudio de Sanz y colaborador, PETHEMA/GIMEMA, se demostró que la cuenta de leucocitos y plaquetas tiene un valor pronóstico independiente para recaída y se identificaron tres grupos de riesgo: pacientes con riesgo bajo de recaída con cuenta de leucocitos menor de 10 000/microlitro y una cuenta de plaquetas mayor de 40 000/microlitro, pacientes con riesgo alto de recaída con cuenta de leucocitos superior a 10 000/microlitro y finalmente los de riesgo intermedio cuando la cuenta de leucocitos era menor de 10 000/microlitro y la cuenta de plaquetas menor de 40 000/microlitro. Se observó una alta frecuencia de recaída en sistema nervioso central (SNC), principalmente en pacientes con cuenta alta de leucocitos.³¹

Con relación a factores pronósticos, en algunos estudios se han reportado remisiones cortas en pacientes con la variante microgranular de LPA.³⁷ Otro factor de riesgo desfavorable ha sido la expresión de CD56 asociada a un riesgo alto

Cuadro II. Tratamiento de mantenimiento en LPA

Estudio	Número de pacientes	Tratamiento de mantenimiento	Rango de recaída (%)
Tallman MS y col. 1997 ²⁶	94	ATRA	32
	105	Observación	57
Fenau P y col. 1999 LPA 93 ¹⁶	63	ATRA	20
	64	ATRA + QT	9
	63	QT	22
	67	Observación	32
Sanz MA y col. 1999 PETHEMA ³¹	123	ATRA + QT	5

Significado de abreviaturas: ATRA, ácido retinoico; QT, quimioterapia (6-Mercaptopurina más metotrexate).

de recaída extramedular.³⁸ Por otro lado la presencia de otras alteraciones citogenéticas asociadas no confiere mayor riesgo de recaída.^{14,39}

Enfermedad mínima residual

La reacción en cadena de polimerasa acoplada a la transcriptasa inversa (RCP-TI), ha demostrado ser un método efectivo para detectar la enfermedad mínima residual en pacientes con LPA en RC.³⁶ Aproximadamente 95% de los pacientes son RCP-TI negativos después de la quimioterapia de consolidación con una larga sobrevida libre de enfermedad,²⁷ por otro lado una RCP-TI positiva después del tratamiento de consolidación predice una recaída hematológica. Por lo anterior debe realizarse un estudio de RCP-TI cada tres meses durante los primeros dos años y cada seis meses durante los siguientes dos a tres años, siendo este estudio de gran utilidad para detectar los pacientes en riesgo de recaída después del tratamiento de consolidación. Con el monitoreo de la RCP-TI puede ser detectada la recaída molecular y tratada antes de los primeros signos de recaída hematológica. En pacientes con RCP-TI positivos debe valorarse tratamiento de quimioterapia o bien trasplante de médula ósea alogénico.¹⁴ En el estudio del grupo italiano GIMEMA, Lo Coco y col. reportaron los resultados de catorce pacientes con RCP-TI positiva en dos muestras sucesivas de médula ósea que fueron tratados durante 30 días con ATRA, seguido por cuatro cursos de mitoxantrona y dosis altas de ara-C. Doce de los pacientes lograron una segunda RC molecular, la sobrevida a dos años de la recaída fue de 92% comparada con 44% en un grupo histórico de 37 pacientes que recibieron el mismo tratamiento al momento de la recaída hematológica.⁴⁰

Tratamiento de pacientes en recaída

El tratamiento con ATRA puede salvar a la mayoría (85 a 90%) de los pacientes tratados previamente con quimioterapia sola que se encuentran en primera recaída, logrando una segunda remisión completa. Sin embargo, generalmente recaen dentro del primer año si el mantenimiento es con ATRA únicamente y por el contrario una gran proporción de dichos pacientes logran una segunda remisión completa prolongada con quimioterapia de consolidación, trasplante de médula ósea (TMO) alogénico o autotrasplante, este último en caso de lograr una segunda remisión molecular.^{30,41,42}

Se ha observado que pacientes que inicialmente fueron tratados con ATRA pueden lograr una segunda remisión con el mismo medicamento. En el estudio Europeo de Fenau y col. 10 pacientes inicialmente tratados con ATRA que habían recaído, fueron retratados con ATRA alcanzando una segunda RC.²⁹ Todas las recaídas ocurrieron después de más de seis meses de alcanzar la primera RC, es decir más de seis meses después de discontinuar el ATRA. Los estudios farmacocinéticos sugieren que el hipercatabolismo del ATRA inducido por el tratamiento con este medicamento es reversible después de varias semanas de discontinuar el ATRA, por otro lado la asociación de ATRA más quimioterapia reduce la resistencia al primero.⁴³ En estos casos también es conveniente para

prolongar la SLE aplicar quimioterapia de consolidación o bien realizar TMO alogénico o autotrasplante.⁴¹

El trióxido de arsénico se considera en la actualidad el tratamiento de elección para pacientes con LPA en recaída o enfermedad refractaria. La dosis utilizada es de 0.06 a 2mg/Kg/día hasta lograr la RC, logrando con ello remisiones de 85%, con RTP-TI negativa en 78% de los casos posterior a dos ciclos de tratamiento.⁴⁴ Los efectos tóxicos del trióxido de arsénico incluyen prolongación del intervalo QT y un síndrome pulmonar semejante al SAR que responde al tratamiento con dexametasona.⁴⁵ La sobrevida libre de enfermedad en pacientes con LPA en primera recaída tratados con trióxido de arsénico puede mejorar al asociarse a quimioterapia⁴⁴ y posteriormente debe valorarse la posibilidad de TMO alogénico en caso de contar con donador compatible o bien TMO autólogo en caso de remisión molecular.^{46,47}

Otra alternativa en los casos de resistencia al ATRA puede ser el ATRA liposomal, ya que este modo de administración no parece inducir hipercatabolismo de la droga.¹⁷ Otra alternativa de tratamiento es el uso de anti CD33 o gentuzumab, dado que las células de la LPA expresan en el 100% CD33.⁴⁶

La mayoría de los pacientes con LPA en recaída logran una segunda remisión completa con ATRA, trióxido de arsénico o quimioterapia combinada. El trasplante de médula ósea alogénico está indicado en pacientes con LPA en segunda remisión completa, si se cuenta con donador compatible, es importante referir que el TMO alogénico se asocia a una alta morbimortalidad, pero con un menor rango de recaídas en comparación al TMO autólogo.⁴¹ El TMO autólogo está indicado sólo en caso de lograr una segunda remisión molecular con RCP-TI negativa; la recolección de las células tallo se puede realizar incluso posterior a la primera remisión completa, principalmente en pacientes con factores de mal pronóstico.^{47,48}

Experiencia en México en el tratamiento de pacientes adultos mestizos mexicanos con LPA

Se realizó un estudio prospectivo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2001 a diciembre de 2005 cuyo objetivo fue evaluar la respuesta al tratamiento con ATRA más antracíclico en inducción de remisión, tres ciclos de consolidación con antracíclico y tratamiento de mantenimiento con ATRA, metotrexate y mercaptopurina, en pacientes mayores de 15 años con leucemia promielocítica aguda de reciente diagnóstico en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos: se incluyeron en el estudio todos los pacientes mayores de 15 años con LPA de reciente diagnóstico que ingresaron al Hospital de Especialidades del CMN siglo XXI, de Enero de 2001 a Diciembre de 2005. Los criterios de inclusión fueron: edad de 15 a 65 años, ECOG menor o igual a 2, fracción de eyección ventricular mayor a 50%, enzimas hepáticas y bilirrubinas normales. El tratamiento de inducción de remisión consistió en ATRA 45 mg/m²sc cada 24hrs hasta remisión completa o 90 días máximo e idarrubicina 12 mg/m²SC los días 2, 4, 6 y 8 del ciclo. Los pacientes recibieron 3 ciclos de consolidación con idarrubicina a 7mg/m²SC del día 1 al 4 y finalmente el mantenimiento consistió en metotrexate

15 mg/m²SC una vez por semana, mercaptopurina 50 mg/m²SC/día y ATRA a 45 mg/m²SC/día por 15 días cada 3 meses durante 2 años.

Resultados: se incluyeron 26 pacientes, con un promedio de edad de 36 años; 19 del sexo femenino (73%) y siete del sexo masculino (27%). De los antecedentes relevantes 43% tenían antecedentes de exposición a mielotóxicos y 29% antecedentes familiares de cáncer. Del total de pacientes sólo un caso se diagnosticó como variante hipogranular y el resto fue hiperganular. 22 pacientes presentaron t (15; 17) y cuatro cariotipo normal con RT-PCR positivo para PML-RARα. De acuerdo a los grupos de riesgo al diagnóstico, 15% presentó un riesgo bajo, 58% riesgo intermedio y 27% riesgo alto.

Un 57% de los pacientes presentaron coagulación Intravascular diseminada (CID), 36% presentaron datos de fibrinólisis anormal y el resto no presentaron manifestaciones clínicas pero cursaron con TP prolongado y trombocitopenia. Un paciente con CID presentó infarto agudo del miocardio y falleció (4%) y dos pacientes presentaron trombosis en el sitio de inserción del catéter (8%). Los sitios más frecuentes de sangrado fueron: piel 70%, epistaxis 8%, gingivorragia 8%, sangrado en SNC 4%, hematuria 4%. Las alteraciones en la coagulación se resolvieron en un promedio de siete días.

El síndrome de ATRA se presentó en tres pacientes (12%), uno de los cuales se encontraba en el octavo día de tratamiento y falleció por sepsis, el segundo paciente lo presentó en el día 14 del tratamiento y el tercer paciente se encontraba en el sexto día de tratamiento. Solamente uno de los tres pacientes presentó cuenta de leucocitos mayor de 10 000 al diagnóstico y en ningún caso el síndrome de ATRA fue causa de la muerte, todos recibieron manejo con dexametazona a 8 mg cada ocho horas hasta la resolución del cuadro. Durante la fase de mantenimiento se encontró toxicidad hepática en cuatro pacientes, siendo causa de muerte en un caso.

La remisión se logró en 92% de los casos con un promedio de 39 días (rango 18 a 45 días), dos pacientes fallecieron en inducción de remisión, uno por infarto agudo del miocardio y otro por sepsis y falla orgánica múltiple. Los 24 pacientes lograron remisión molecular y de éstos 12% presentaron recaída, un paciente presentó recaída molecular a los 38 meses y pasó a trasplante de médula ósea alogénico y dos pacientes presentaron recaída molecular y hematológica a los 18 meses y 38 meses respectivamente, por lo que recibieron reinducción; uno logra una segunda remisión hematológica sin remisión molecular y pasó a trasplante alogénico y el otro falleció en actividad leucémica. La sobrevida libre de enfermedad a cinco años fue de 77%, en el seguimiento cinco pacientes fallecieron, dos en inducción de remisión ya referidos, dos después de terminar su mantenimiento, uno en TMO y otro falleció por toxicidad hepática asociada a la quimioterapia con una sobrevida libre de enfermedad de 48 meses.

Conclusiones

Anteriormente la LPA se caracterizaba por un alto rango de mortalidad temprana 20 a 47%, sin embargo en la actualidad se considera el subtipo más curable de las leucemias mieloblásticas agudas, aproximadamente 70 a 80% de los

casos de LPA de reciente diagnóstico pueden ser curados con ATRA más antracíclico durante la inducción, seguido de consolidación con antracíclico y mantenimiento con ATRA más dosis bajas de quimioterapia. Sin embargo no todos los pacientes pueden ser curados con dicho tratamiento (5-15%), lo anterior debido a muerte temprana, recaídas y muerte durante la quimioterapia de consolidación. Las muertes tempranas son causadas por sangrado, principalmente en sistema nervioso central (SNC) y por el síndrome de ATRA, ambas ocurren más frecuentemente en pacientes mayores de 50 años y pacientes con cuenta alta de leucocitos >10 000/micro litro, lo que puede mejorar con un soporte intensivo de plaquetas.

En la LPA en recaída puede lograrse una segunda remisión con ATRA o trióxido de arsénico dependiendo del caso, consolidando con quimioterapia y valorando TMO alogénico o autólogo.

En el grupo de pacientes mestizos mexicanos estudiados en nuestra unidad, ATRA más idarubicina demostró ser un esquema eficaz para lograr remisión completa en LPA de reciente diagnóstico, con sobrevida libre de enfermedad alta a cinco años. El porcentaje de complicaciones hemorrágicas y trombóticas continúa siendo elevado por la enfermedad de base. La realización del rearreglo molecular durante y después del tratamiento es importante ya que es un método efectivo para la detección de enfermedad mínima residual.

Se deben recolectar las células tallo en pacientes con alto riesgo de recaída, una vez que se logra la primera RC molecular y realizar el TMO autólogo al presentarse la recaída molecular.

Referencias

1. Zhen-Yi Wang, Zhu Chen. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111:2505-2515.
2. Miguel A. Sanz, Martín S. Tallman, Francesco Lo-Coco. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005;105:3019-3025.
3. Ruiz Argüelles. Promyelocytic Leukemia in Mexican Mestizos. *Blood* 1997;89:348.
4. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, et al. High frequency of leukaemia among latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:308-313.
5. Avvisati G, Lo Coco F, Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia: clinical morphologic features and prognosis factors. *Semin Hematol* 2001;38:4-12.
6. Raymond P, Warrell J, Hugues de Thé, et al. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329:177-189.
7. Mistry AR, Pedersen EW, Solomon E, Grimwade D. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease. *Blood Reviews* 2003;17:71-97.
8. Miguel A. Sanz, Martín S. Tallman, Francesco Lo-Coco. Practice Points, Consensus, and Controversial Issues in the Management of Patients with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. *The Oncologist* 2005;10:806-814.
9. Carolina Arbuthnot, Jonathan T. Wilde. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood Reviews* 2006.
10. Liu YF, Zhu YM, ShenSH, Shen ZX, Li JM, Chen SJ, Chen Z, Jiong HU. Molecular response in acute promyelocytic leukemia: a direct comparison of regular and real-time RT-PCR. *Leukemia* 2006;20:1393-1399.
11. Barragán E, y col. Detección del reordenamiento PML/RAR α en la leucemia promielocítica mediante un método de PCR reversa. *Sangre* 1996;41:189-194.
12. Santamaría C, Chillón MC, Fernández C, et al. Using quantification of the PML-RAR transcript to stratify the risk of relapse in patients with acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2007;92:315-322.
13. Carmela Gurrieri, Khedoudja Nafa, Taha Merghoub, Rosa Bernardi. Mutations of the PML tumor suppressor gene in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004;103:2358-2362.
14. Lo Coco F, Diverio D, Falini B, et al. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1999; 94:12-22.
15. Gutiérrez J, Kantarjian H. Papel del ácido retinoico en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda. *Sangre*, 1993;3:375-378.
16. Fenaux P, 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. *Blood* 1999;94:1192-1200.
17. **Fenaux P, et al.** All-trans Retinoic Acid and Chemotherapy in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. *Seminars in Hematology* 2001;38:13-25.
 18. **Hernández P, y col.** Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido retinoico: Resultados en Cuba. *Sangre* 1994;39:357-363.
 19. **Bernard J, Weil M, Boiron M, et al.** Acute promyelocytic leukemia : results of treatment by daunorubicin. *Blood* 1973;41:489-496.
 20. **Avvisati G, Mandelli F, Petti M, et al.** Idarubicin (4demethoxydaunorubicin) as single agent for remission induction of previously untreated acute promyelocytic leukemia a pilot study of the Italian Cooperative Group GIMEMA. *Eur J Haematol*, 1990;44:257-260.
 21. **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;72:567-578.
 22. **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. *Blood* 1993;82:3241-3249.
 23. **Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, et al.** All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995;85:1202-1206.
 24. **Ko BS, Tang JL, Chen YC, et al.** Extramedullary relapse alter all-trans retinoic acid treatment in acute promyelocytic leukaemia: the occurrence of retinoic acid syndrome is a risk factor. *Leukemia* 1999;13:1406-1408.
 25. **Martin S, Tallmanand Jessica K, Altman.** Curative Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia. *Hematology* 2008, American Society of Hematology. Education program Book., 2008;391-399.
 26. **Tallman MS, Adersenn JW, Schiffer CA, et al.** All trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021-1028.
 27. **Burnett AK, Grimwade S, Solomon E, et al.** Presenting white blood cell count and Kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the randomized MRC trial. *Blood* 1999;4131-4143.
 28. **Warrell RP, Maslak P, Eardly A, et al.** Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: An update of New York experience. *Leukemia* 1994;8:926-933.
 29. **Tallman MS, Adersenn JW, Schiffer CA, et al.** Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95:90-94.
 30. **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;88:1390-1398.
 31. **Sanz MA, Martin G, Rayón C, et al.** A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic newly diagnosed PML/RAR alpha positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:3015-3021.
 32. **Castaigne S, Lefebvre P, Chomienne C, et al.** Effectiveness and pharmacokinetics of low dose all-tras retinoic acid (25mg/m2) in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1993;82:3560-3563.
 33. **Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari SH, et al.** Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. *Annals of Oncology* 2006;17:131-134.
 34. **Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al.** Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2006;107:3469-3473.
 35. **Wang G, Li W, Cui J, et al.** An efficient therapeutic approach to patients with acute promyelocytic leukemia using a combination of arsenic trioxide with low-dose all-trans retinoic acid. *Hematol Oncol* 2004;22:63-71.
 36. **Diverio D, Rossi V, Avvisati G, et al.** Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RAR alpha fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter "AIDA" trial. *Blood* 1998;92:784-789.
 37. **Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al.** Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96:1247-1253.
 38. **Ferrara F, Morbito F, Martino B, et al.** CD 56 expression is an indicator of poor clinical outcome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with simultaneous ATRA and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:1295-1300.
 39. **De Botton S, Chevrt S, Sanz M, et al.** Additional chromosome abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) do not confer poor prognosis: results of APL 93 trial. *Br J Haematol* 2000;111:801-806.
 40. **Lo Coco F, Diverio D, Avvisati G, et al.** Therapy of molecular relapse in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:2225-2229.
 41. **Nabhan C, Mehta J, Tallman MS.** The role of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:219-226.
 42. **Degos L, Chomienne C, Daniel MT, et al.** Treatment of first relapse in acute promyelocytic leukemia with all trans retinoic acid. *Lancet* 1990;2:1440(letter).
 43. **Muindi JRF, Frankel SR, Huseltion C, et al.** Clinical pharmacology of oral all-trans retinoic acid in patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Res* 1992;52:2138-2142.
 44. **Soignet S, Frankel S, Doler D, et al.** United status multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-3860.
 45. **Camacho L, Soignet S, Chanel S, et al.** Leukocytosis and retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 2000;18:2620-2625.
 46. **Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M, et al.** Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004;104:1995-1999.
 47. **Meloni G, Diverio D, Vignetti G, et al.** Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assesement by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene. *Blood* 1997;90:1321-1325.
 48. **Sanz MA, Arcese W, de la Rubia J, et al.** Stem cell transpantation (CT) for acute promyelocytic leukemia (APL) in the ATRA era: A survey of European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT)(Abstract): *Blood* 2000;96:2246-2249.