



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**"Leucemia aguda promielocítica en el Hospital  
Nacional Edgardo Rebagliati Martins del año 1996 al  
2008"**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Hematología Clínica

**AUTOR**

Carla Mabel ANDÍA ROMERO

**ASESOR**

Lourdes María del Pilar ARANDA GOMERO

Lima, Perú

2009



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## **Referencia bibliográfica**

---

Andía C. Leucemia aguda promielocítica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del año 1996 al 2008 [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2009.

---

## **AGRADECIMIENTO**

Al Dr, Juan Navarro, Dra Lourdes Aranda y Dr. Sergio Murillo por sus aportes en este trabajo

Al Dr Hugo Rios por haber apoyado en la identificación de los pacientes con Leucemia Promielocítica

Al personal de archivo de historias clínicas

Al personal de laboratorio de citogenética

## **DEDICATORIA**

A mi hijo Diego, a mi esposo Ángel y a mi mamá Juana, a quienes amo inmensamente, con los que tengo la suerte de compartir la esencia de la vida y son el impulso de mis esfuerzos por alcanzar mis metas.

## INDICE

CAPITULO I	
Datos generales	1
Título	1
CAPITULO II	
Planteamiento del problema	1
Marco teórico	2
Epidemiología	2
Biología de la LPA	3
Manifestaciones clínicas	6
Morfología	7
Genética	7
Inmunofenotipo	8
Factores pronósticos	9
Tratamiento de inducción para pacientes nuevos	9
Medidas de soporte durante la terapia de inducción	11
Tratamiento de la coagulopatía	11
Síndrome de diferenciación de la LPA	12
Evaluación de la respuesta después de la terapia de inducción	13
Terapia posremisión	14
Terapia de mantenimiento	15
LPA en ancianos	16
LPA en niños	18
LPA durante el embarazo	19
LPA relacionada a terapia	19
Profilaxis de recaída del SNC	19
Terapia de rescate para pacientes con recaída de LPA	20
Resultados de LPA en algunos países en desarrollo	22
Protocolo de tratamiento propuesto por el consorcio internacional en LPA (ASH 2006)	24
Protocolos de tratamiento de LPA en el Hospital Rebagliati	25
Formulación del problema	26
Hipótesis	26
Objetivos de la investigación	26
Justificación e Importancia del problema	27
CAPITULO III	
Metodología	28
Tipo de estudio	28
Diseño de la investigación	28
Población de estudio	28
Criterios de inclusión	28
Criterios de eliminación	28
Variables de estudio	28
Operacionalización de variables	29
Limitaciones del estudio	34
Procesamiento y análisis de datos	34

CAPITULO IV	
Aspectos administrativos	35
CAPITULO V	
Resultados	36
Número de pacientes	36
Características demográficas	36
Características clínicas	37
Tasa de remisión completa	39
Remisión citogenética al final de la consolidación	39
Tasa de recaída	39
Mortalidad temprana	39
Transplante de médula ósea	40
Supervivencia global	40
Supervivencia libre de enfermedad	42
Grupos de riesgo	43
Sobrevida global según estratificación de riesgo	43
Sobrevida libre de enfermedad según grupos de riesgo	43
CAPITULO VI	
Análisis	45
CAPITULO VII	
Conclusiones	49
CAPITULO VIII	
Sugerencias	51
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	52
ANEXOS	
Definición de términos	54

## RESUMEN

### **TITULO: LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DEL AÑO 1996 AL 2008.**

AUTOR: Carla Mabel Andía Romero

ASESOR: Dra. Lourdes Aranda

Desde la primera descripción de Leucemia Promielocítica aguda (LPA) en 1957 como la forma de Leucemia Aguda más maligna, La investigación y el desarrollo de estrategias de tratamiento, actualmente, han hecho de ésta, la forma de leucemia más curable en adultos. Actualmente se alcanza tasas de cura que sobrepasan el 75%. LPA tiene alto riesgo de mortalidad temprana, pero una vez superada esta fase el potencial de curación es alto, por lo que el lapso entre los primeros síntomas y el acceso al tratamiento determinará el resultado de la LPA. Ante la sospecha de LPA, en base a criterios morfológicos, se debe considerar el caso como una emergencia e iniciar el tratamiento de soporte y Acido transretinoico (ATRA), antes que se tenga la confirmación genética, con la finalidad de revertir el desarrollo de coagulopatía y disminuir el riesgo de hemorragias severas que amenacen la vida de los pacientes.

**METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio retrospectivo, se evaluó 50 historias clínicas de los 56 pacientes identificados con diagnóstico de leucemia promielocítica durante los años 1996 al 2008.

#### **RESULTADOS Y CONCLUSIONES**

El 52% de los pacientes tiene entre 16 y 40 años, el 38% entre 41 y 60 años y el 10% son menores de 15 años. La tasa de Remisión completa fue de 68% que es inferior a la reportada en estudios multicéntricos de países desarrollados que varían entre 87 a 95%; La principal causa de falta de remisión completa fue la elevada tasa de mortalidad temprana que fue del 28%; Las causas de mortalidad temprana fueron hemorragia cerebral en 4 pacientes (28%), hemorragia Pulmonar en 1 paciente (7.1%), sépsis en 2 pacientes (14.3%), síndrome de diferenciación de ATRA(SATRA) en 2 pacientes (14.3%), falla multiorgánica en 5 pacientes (37.5%); La tasa de mortalidad temprana en el grupo de alto riesgo fue de 47%, por lo que el tratamiento de soporte debe ser aún más agresivo en pacientes con hiperleucocitosis. En los últimos 5 años, aunque no de manera significativa, la supervivencia tuvo tendencia a mejorar y han ocurrido menos muertes tempranas, probablemente por que ha mejorado la prontitud en el manejo integral, y el tratamiento de soporte. 50% de los pacientes evaluados tuvieron hemorragia mayor al diagnóstico; 37.5% tuvieron CID y 17.5% sospecha de CID; El SATRA se presentó en 19%. La tasa de sobrevida global a 7 años es menor en los pacientes de alto riesgo (25.7%) con respecto a los pacientes de riesgo intermedio y bajo (57.1%). La sobrevida libre de enfermedad (SLE) es menor en los pacientes de alto riesgo (SLE a 2 años 39.73%, a 5 y 7 años 19.9%) con respecto a los pacientes de riesgo intermedio y bajo (SLE a 2 años 80.3%, a 5 y 7 años 49.9%); 52% de los pacientes fue de riesgo intermedio, 42% de riesgo elevado y 5% de bajo riesgo. La tasa de recaída fue de 41.1%. Desde el año 2008 se viene tratando con el esquema quimioterápico adaptado al riesgo propuesto por el consorcio internacional en APL-ASH 2006, se evaluará el impacto en los resultados con este cambio de protocolo.

Palabras clave: Promielocítica, características, sobrevida.



## **CAPITULO I**

### **DATOS GENERALES**

**1.1 TITULO: LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATTI MARTINS DEL AÑO 1996 AL 2006.**

1.2 AREA DE INVESTIGACION: Clínica

1.3 AUTOR: Carla Mabel Andía Romero

1.4 ASESOR: Dra Lourdes Aranda, asistente del servicio de Hematología del HNERM

1.5 INSTITUCIÓN: Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins

1.6 ENTIDADES O PERSONAS CON LAS QUE SE COORDINO EL PROYECTO: Laboratorio de citogenética, laboratorio de hematología y archivo de historias clínicas.

## **CAPITULO II**

### **PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO**

#### **2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

##### **2.1.1 Descripción del problema:**

La leucemia promielocítica aguda (LPA) comprende del 5%<sup>4</sup> al 22%<sup>5</sup> de las Leucemias Mieloides agudas, predomina en adultos y se caracteriza por 3 aspectos principales:

- Translocación específica entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17.
- Acumulación anormal de promielocitos que no se diferencian a granulocitos.
- Alteraciones en la coagulación con elevada incidencia de hemorragias.

La LPA es específicamente sensible al tratamiento con ácido transretinoico (ATRA), que actúa como fármaco diferenciador, la combinación de ATRA con quimioterapia permite alcanzar altas tasas de remisiones completas y elevada supervivencia a largo plazo

##### **2.1.2 Antecedentes del problema**

Desde la primera descripción de Leucemia Promielocítica aguda en 1957 como la forma de Leucemia Aguda más maligna, La investigación y el desarrollo de estrategias de tratamiento, actualmente, han echo de ésta, la forma de leucemia más curable en adultos y han cambiado el paradigma del tratamiento en cáncer. En 1973 Bernard et al, demostró una fuerte sensibilidad de LPA a Daunorrubicina. Previo a la incorporación de Acido transretinoico (ATRA), muchos reportes confirmaron que Daunorrubicina e Idarrubicina

como agentes únicos inducían remisión completa en 55 a 88 % de los pacientes, estas tasas de remisión parecen ser comparables a aquellas reportadas con combinación de una de las antraciclinas con citarabina<sup>1</sup>, y el único estudio randomizado comparando ambos esquemas en la era pre – ATRA no encontró diferencias significativas<sup>2</sup>, La incorporación del ATRA, después de la contribución revolucionaria del grupo de Shanghai en 1988<sup>3</sup>, como un agente de diferenciación no citotóxico que es considerado como el primer paradigma de terapia molecular dirigida, ha cambiado dramáticamente el manejo, resultado y pronóstico de LPA, especialmente cuando el ATRA es combinado con quimioterapia basada en antraciclina, y la intensidad de tratamiento es dada de acuerdo al riesgo de recaída de los pacientes. Más recientemente Trióxido de Arsénico ha sido incluido en el arsenal de drogas activas en LPA, siendo quizás el más activo agente único, Además, el anticuerpo monoclonal antiCD33 (ozogamicin) un agente relativamente nuevo en LPA, parece inducir un alto índice de respuesta, incluso como agente único, en la enfermedad avanzada.

### **2.1.3 Fundamentos**

#### **2.1.3.1 Marco teórico:**

##### **Epidemiología**

Hasta hace poco tiempo, los registros no distinguieron la LPA de otros subtipos de AML, y la incidencia de LPA era estimada en base a su frecuencia relativa entre otros subtipos de AML en ensayos clínicos grandes. El programa de vigilancia del cáncer del condado de Los Ángeles ha informado que 107 (4.8%) de los 2222 casos de AML registrado entre el año 80 y 1995 eran APL. Esta incidencia es algo más baja que el 5% al 13% reportados en muchos grandes ensayos clínicos e instituciones particulares<sup>4</sup>.

Una característica epidemiológica de la LPA es su alta incidencia en ciertos grupos étnicos. Douer fue el primero que hizo notar la incidencia creciente del LPA entre pacientes de origen latinoamericano. De igual manera Estey publicó 120 casos de APL (9.6%) entre 1245 pacientes con LMA nuevamente diagnosticada tratados en el centro del cáncer de MD Anderson (Houston, Tejas); Los pacientes de origen latinoamericano tenían mayor probabilidad de tener LPA (18.2%; 95%CI, 15%-27.7%) que pacientes que no tenían latinoamericano, blancos (7.7%; 95%CI, 6.2%-9.5%) o negros (10.3%; 95%CI, 5.7%-18.7%). Estudios recientes también han publicado una incidencia elevada de LPA en países latinoamericanos, en Costa Rica, se publicó que el 34% de 167 casos LMA fueron LPA<sup>4</sup>

Otero JC, Santillana S, Fereyros G. publicaron que de Enero de 1990 a Diciembre de 1995 atendieron 399 casos de LMA en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el Perú, de ellos 89 (22%) fueron LPA<sup>5</sup>.

La falta de un adecuado registro en países en vías de desarrollo hace difícil determinar la real incidencia de LPA.

La incidencia de la LPA es muy baja en niños menores de 10 años de la edad, aumenta constantemente durante la adolescencia, alcanza una meseta durante edad adulta temprana, después sigue siendo constante hasta que disminuye después de los 60 años. Se diagnostican a la gran mayoría de casos de LPA entre las edades de 20 y 50 años.

Estey et al observaron que los individuos con LPA tenían un índice significativamente mayor de masa corporal que pacientes con LMA no promielocítica. Debido a que el gen RAR está implicado en la regulación de la hematopoyesis y adipogénesis, los factores constitucionales o ambientales que conducen a desregulación de RAR pueden aumentar la adipogénesis y predisponer a su recombinación ilegítima durante la hematopoyesis.

### **Biología de la LPA**

El evento molecular que desencadena la LAP es la fusión del gen del receptor del ácido retinóico (RAR $\alpha$ ) que se encuentra en el cromosoma 17q21, a uno de los cuatro genes del cromosoma de la leucemia promielocítica (PML) que son:

- 1) PML-15q22 que es la fusión mas frecuente y que corresponde al 99% de los casos de LAP, es la traslocación recíproca  $t(15;17)(q22;q11-12)$  dando lugar al gen de fusión PML-RAR $\alpha$ .

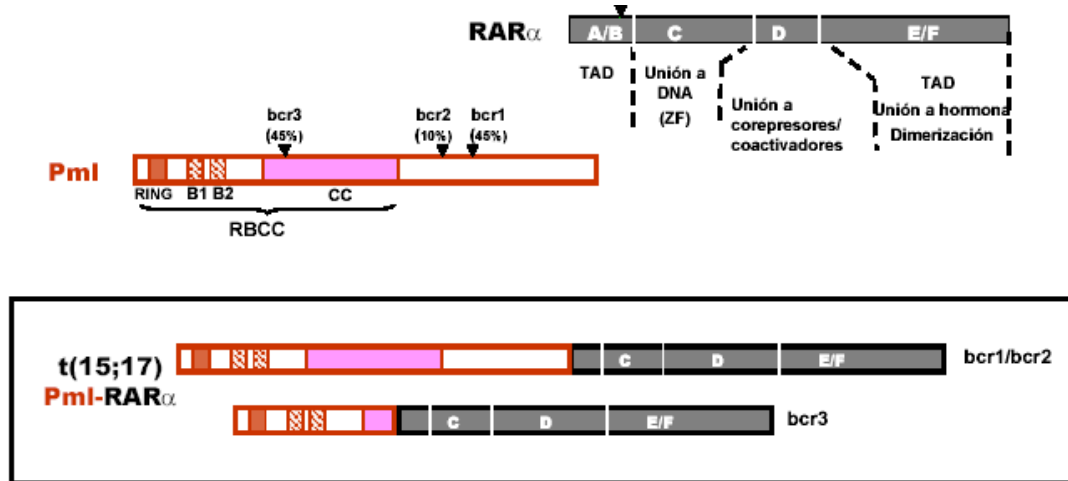
El gen PML- RAR $\alpha$  puede ser de los siguientes tres subtipos, de acuerdo al punto en que se rompió el gen PML para dar lugar a la traslocación (figura 2.1).

- Bcr1
- Bcr2; Bcr 1 y Bcr 2 tienen semejante longitud y son conocidos como la isoforma larga (L).
- Bcr 3, isoforma corta (S)

Varios estudios encuentran asociación de la isoforma S con hiperleucocitosis, expresión de CD34, expresión de CD2 y morfología microgranular. Estudios en los que ATRA fue usado como monoterapia reportan un resultado menos favorable para pacientes con isoforma S, comparados con los pacientes que presentaban isoforma L. Un estudio posterior de una gran cohorte de pacientes tratados en USA, Europa y Japón con un régimen moderno de ATRA más quimioterapia no encontraron diferencias significativas en la respuesta a la terapia según las diferentes isoformas del gen PML- RAR $\alpha$ <sup>1</sup>.

- 2) PLZF-11q23; La LPA que involucra a este gen es resistente al Acido trans retinóico.
- 3) NPM- 5q35 y
- 4) NuMA-11q13.

Figura 2.1.- De acuerdo al punto de ruptura del gen PML, las isoformas del gen PML – RAR pueden ser: bcr 1, bcr 2, ambos tienen semejante longitud y son conocidos como la isoforma larga (L) y bcr 3, conocido como isoforma corta (S).

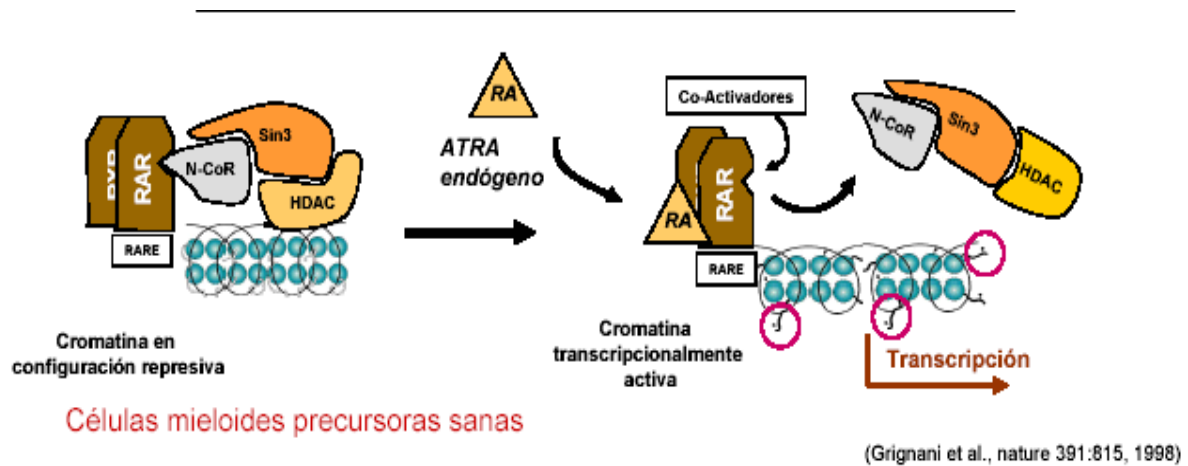


**RAR $\alpha$**  es un miembro de la familia del receptor nuclear del Acido Retinoico (AR) que al ser inducido por un ligando (AR), actúa como un factor de transcripción y permite la diferenciación celular. Cuando el AR se une al **RAR $\alpha$** , este se une a elementos de respuesta específica (RARE) en la región promotora de genes blanco involucrados en la diferenciación celular. En la ausencia del ligando **RAR $\alpha$**  forma heterodímeros con el receptor de retinoides (RXR) y recluta un complejo co-represor que contiene histona desacetilasa (HDAC) que induce la condensación de la cromatina y la represión transcriptional.

Las concentraciones fisiológicas del AR ( $1 \times 10^{-9}$  M) hacen que se liberen los complejos correpresores nucleares del **RAR-RXR** y se recluten co-activadores con actividad de histona acetiltransferasa (HAT). Esto da lugar a hiperacetilación de histonas en los sitios de RARE, que conduce a remodelación de la cromatina y la activación transcriptional de genes blanco del **RAR $\alpha$**  involucrados en la diferenciación celular (figura 2.2).

Figura 2.2.- RAR $\alpha$  forma heterodímeros con el receptor de retinoides (RXR) y recluta un complejo co-represor (N-cor) que contiene histona desacetilasa (HDAC) que induce la condensación de la cromatina y la represión transcripcional.

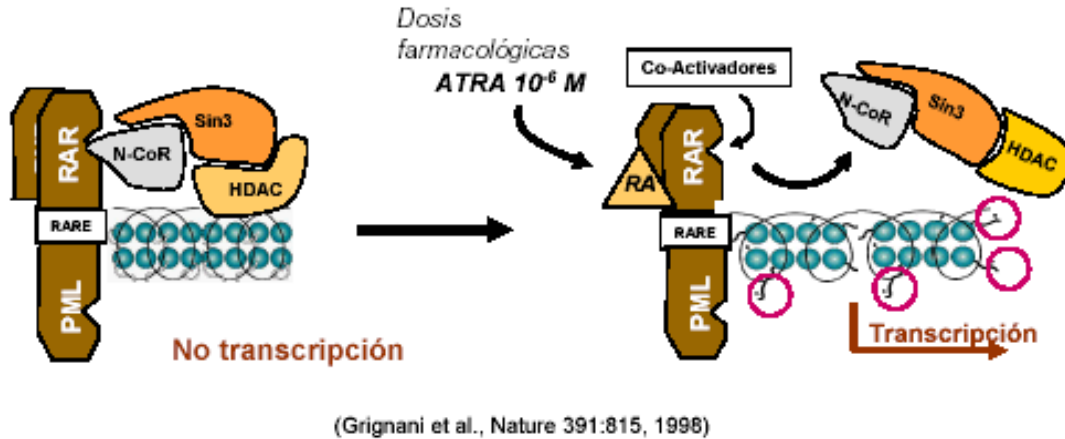
Las concentraciones fisiológicas del AR ( $1 \times 10^{-9}$  M) hacen que se liberen los complejos correpresores nucleares del RAR-RXR y se recluten co-activadores con actividad de histona acetiltransferasa (HAT). Esto da lugar a hiperacetilación de histonas en los sitios de RARE, que conduce a remodelación de la cromatina y la activación transcripcional de genes blanco del RAR $\alpha$  involucrados en la diferenciación celular.



PML ha sido implicado en supresión tumoral y control de la estabilidad genómica, PML es un factor proapoptótico, controla el crecimiento tumoral y senescencia en respuesta a radiación ionizante y transformación oncogénica<sup>1</sup>.

La proteína PML-RAR $\alpha$  funciona como un receptor de retinoides aberrante con propiedades de unión al DNA alteradas. PML-RAR $\alpha$  puede heterodimerizarse con el RXR, con un complejo co-represor que contiene histona desacetilasa (HDAC), con PML y con otra proteína quimérica PML-RAR $\alpha$  que bloquea la diferenciación del promielocito. A diferencia de la represión transcripcional inducida por la proteína RAR $\alpha$  normal que es contrarrestada con dosis fisiológicas de AR, la represión de transcripción inducida por PML-RAR $\alpha$  es liberada solamente con dosis farmacológicas de ATRA ( $10^{-6}$  M)<sup>1</sup> (figura 2.3)

Figura 2.3. La represión de la maduración mieloide inducida por PML-RAR $\alpha$  es liberada solamente con dosis farmacológicas de ATRA ( $10^{-6}$  M).



## Diagnóstico

### Manifestaciones clínicas

Una de las principales características clínicas en el 80% de los pacientes es la presencia de un síndrome hemorrágico grave. A pesar de los avances, el tratamiento de los desórdenes de la coagulación, las hemorragias letales siguen siendo la causa de la mayor mortalidad durante la fase de inducción. En la LPA la causa de la coagulopatía es compleja debido a la combinación del efecto de las citoquinas liberadas por los blastos, una hiperfibrinólisis y una CID, la hiperfibrinólisis se explicaría fundamentalmente por una sobreexpresión de anexina II en la superficie de los promielocitos leucémicos, lo que daría lugar a un exceso en la formación de plasmina y un consiguiente aumento de la fibrinólisis. El tratamiento con ATRA y también con trióxido de Arsénico disminuye la producción de anexina II lo que explicaría la rápida resolución de la coagulopatía en los pacientes que reciben estos fármacos.

Otras características clínicas son la fiebre (15-30% de los casos) y con menor frecuencia, leucocitosis. También son frecuentes los síntomas asociados a anemia y trombocitopenia.

LPA es una emergencia médica, frecuentemente se presenta de forma aguda, el alto riesgo de mortalidad temprana (10 – 20%) y el alto potencial de curación (> 80%), muestran la necesidad de su reconocimiento inmediato y la pronta iniciación de tratamiento.

## **Morfología<sup>6</sup>**

Se conocen dos variantes morfológicas de la leucemia promielocítica aguda, la APL hipergranular que representa la mayor parte de los casos y la variante microgranular denominada M3v que supone el 15-20% de los casos.

La forma clásica hipergranular se caracteriza por la presencia de promielocitos patológicos con abundante coloración azurófila, los núcleos tienen una forma irregular, presentando escotaduras o lobulaciones, es característica la presencia de abundantes cuerpos de Auer formando astillas apiladas, en muchas ocasiones, la simple observación de los mismos con el microscopio óptico es suficiente para el diagnóstico.

La variante microgranular presenta las mismas características de la forma de los núcleos pero los gránulos son muy pequeños y no se pueden siempre ver con el microscopio óptico, esta variante suele presentarse acompañada de hiperleucocitosis. Ambos tipos de APL son fuertemente positivas a las tinciones con mieloperoxidasa, negro de Sudán y cloroacetato-esterasa.

## **Genética**

La morfología de promielocitos hipergranulares, displásicos permite identificar los casos típicos y se justifica el inicio inmediato de tratamiento con ATRA sin tener que esperar la confirmación genética. La posterior confirmación genética de LPA es esencial por las siguientes razones:

- Permite esclarecer casos con morfología inusual, como la variante microgranular M3V que tiene similar respuesta a ATRA y Trióxido de Arsénico.
- Permite la exclusión de raras variantes de translocación que no envuelven al PML y que son resistentes al ATRA.
- Permite la identificación del blanco que servirá para monitorizar la enfermedad.

La identificación de la lesión genética específica de las células leucémicas es posible a nivel cromosómico, de DNA, de RNA y protéico con el uso del cariotipo convencional, FISH (Hibridización fluorescente in situ), RT-PCR (Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real) y anticuerpos monoclonales anti-PML, respectivamente.

RT-PCR y FISH tienen la ventaja adicional que no se requieren células en división para el análisis, y permiten que los resultados sean obtenidos en casos con pocas o metafases de mala calidad, o donde el gen de fusión PML-RAR se forma como resultado de cambios complejos en ausencia de la clásica t(15; 17). Debido a que RT-PCR es

notoriamente propensa a contaminación y artefacto, el análisis se debe realizar en laboratorios experimentados. Por lo tanto, es recomendable que el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad sea realizado en laboratorios de referencia donde el personal es experimentado en RT-PCR de PML/RAR<sup>1</sup>.

En cuanto al inmunoensayo anti-PML, es una técnica más recientemente introducida, su fundamento es que en el núcleo, PML se detecta en los complejos multiprotéicos llamados cuerpos nucleares de PML, donde se co-localiza con otras proteínas tales como p53, pRb, Daxx, y CBP; Como consecuencia de la fusión de PML/RAR, en células de LPA, PML es disrupto y la proteína se localiza en micropartículas nucleares. Usando el anticuerpo anti-PML en inmunofluorescencia indirecta o análisis inmunocitoquímico, Se puede hacer la diferenciación de la distribución nuclear microgranular de PML asociado a PML/RAR del patrón característico de los “cuerpos nucleares” de otras leucemias y de células hematopoyéticas normales. Los resultados del análisis de inmunofluorescencia se pueden alcanzar rápidamente, hasta en 2 horas<sup>1</sup>. A la luz de su razón costo beneficio muy conveniente, este análisis es muy recomendable para confirmar rápidamente el diagnóstico de APL en el nivel proteico, también en las instituciones pequeñas no equipadas y no experimentadas para los análisis genéticos<sup>1</sup>.

### **Inmunofenotipo**

La LPA tiene un inmunofenotipo característico pero no diagnóstico, es de fenotipo mielóide, con positividad de CD33 usualmente homogéneo y brillante, CD13 y 117<sup>6</sup>. DR y CD34 generalmente están ausentes, CD 15 es negativo o sólo parcialmente expresado, Hay falta de expresión de CD7, CD11a, CD11b, CD14 y CD18<sup>6</sup>. Con poca frecuencia se expresa CD56 y CD65.

La expresión de CD2 ha sido reportada en una proporción de casos y asociado a la variante microgranular y elevada cuenta leucocitaria en la presentación. A pesar de que CD34 es negativa en la mayoría de casos, la expresión de CD34 se ha reportado que se asocia con hiperleucocitosis, morfología microgranular y/o el tipo S de PML/RAR $\alpha$ .

Un impacto negativo en el pronóstico se ha presumido para algunos antígenos (particularmente CD34, CD2, CD56); sin embargo, los estudios en grandes series de pacientes que recibieron terapia homogénea y avanzada no han confirmado estas asociaciones<sup>1</sup>

De los antígenos antedichos, CD33 es positivo en virtualmente el 100% de casos. Esto puede explicar, por lo menos en la parte, la buena respuesta terapéutica observada con los anticuerpos anti-CD33 que se han utilizado en la clínica, es decir, ozogamicin gemtuzumab (IR) y HuM195. Con ambos se consiguieron remisiones moleculares con alta eficacia incluso utilizados como agentes únicos y/o en enfermedad avanzada



## **Factores pronósticos**

Un estudio analizó los resultados actualizados de 217 pacientes con PML/RAR positivo, de GIMEMA (n = 108) y de PETHEMA (n = 109), el análisis de regresión Multivariado de factores como edad, sexo, tipo morfológico, isoforma de PML/RAR, leucocitos, cuenta leucocitaria y plaquetas, demostró que el recuento leucocitario inicial (WBC) y la cuenta plaquetaria al diagnóstico, eran las únicas variables con valor pronóstico independiente. Se pudo clasificar a los pacientes por grupos de riesgo (tabla 2.1), con supervivencia libre de enfermedad significativamente diferente ( $P < .0001$ )<sup>7</sup>

Tabla 2.1.- El riesgo de recaída y mortalidad es establecido según las cuentas de leucocitos y de plaquetas al diagnóstico.

	leucocitos	plaquetas	SLE (4 años)
Bajo riesgo	Menos de $10 \times 10^9/L$	Más de $40 \times 10^9/L$	90-100%
Riesgo intermedio	Menos de $10 \times 10^9/L$	Menos de $40 \times 10^9/L$	80-90%
Riesgo elevado	Iguala o más de $10 \times 10^9/L$		60-70%

Otros factores de riesgo que influyen sobre la mortalidad son<sup>8</sup>:

- Edad avanzada
- Diátesis hemorrágica
- Presencia del gen PML/RAR $\alpha$  tras la consolidación

## **Tratamiento de inducción para pacientes nuevos**

### **ATRA más quimioterapia en base a Antraciclina**

Es sabido que la tasa de recaídas es significativamente mayor en los pacientes tratados con quimioterapia sola que los pacientes tratados con ATRA más quimioterapia. Los resultados de los estudios muestran que cuando ATRA y quimioterapia son administradas simultáneamente son mejores que con la administración secuencial de ATRA seguida de quimioterapia<sup>9,10</sup>, esta observación ha sido confirmada en otros grandes estudios multicéntricos (Tabla 2.2)<sup>9</sup>.

Tabla 2.2.- Resultados del tratamiento de inducción con administración simultanea de ATRA con quimioterapia en pacientes con diagnóstico nuevo de Leucemia promielocítica aguda

Grupo Cooperativo, referencia	Régimen de Inducción	n	No-Elegibles (%)	Edad media (Rango)	RC (%)	IAR %	SG %
GIMEMA Mandelli et al (1997)	ATRA + Idarubicin	253	21 (8)	38 (2-74)	229 (95)	NA	87 (2y)
European APL Fenaux et al (1999)	ATRA +	99*	NA	43 (7-63)	NA (94)	11 (2y)	84 (2y)
	Daunorubicin +	163**	NA	42 (1-73)	NA (90)	29 (2y)	77 (2y)
	Cytarabine	42 †	NA	69 (65-77)	NA (90)	7 (2y)	69 (2y)
MRC Burnett et al (2000)	ATRA + Anthracycline + Cytarabine +/- Etoposide	120 ‡	NA	NA	NA (87)	20 (4y)	71 (4y)
GAMLCG Lengfelder et al (2000)	ATRA + Daunorubicin + Cytarabine + Thioguanine	51	11 (18)	43 (16-60)	47 (92)	NA	88 (2y)
PETHEMA Sanz et al (1999)	ATRA + Idarubicin	123	13 (10)	42 (1-74)	109 (89)	NA	82 (2y)
PETHEMA Sanz et al (2004)	ATRA + Idarubicin §	251	28 (10)	39 (2-81)	227 (90)	7.5 (3y)	85 (3y)

\*Pacientes < de 65 años con leucocitos < 5 x10<sup>9</sup>/L

\*\* Pacientes con WBC > 5 x10<sup>9</sup>/L

† Pacientes > de 65 años con leucocitos < 5 x10<sup>9</sup>/L

‡ Brazo extendido de ATRA

§ Consolidación con ATRA adaptado al riesgo para pacientes de intermedio y alto riesgo

Abreviaciones: RC, remisión completa; IAR, incidencia acumulada de recaída; SG, supervivencia global, PETHEMA (Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas)

Con base en estos resultados el consenso al que se ha llegado actualmente es la administración simultanea de ATRA más quimioterapia.

El tipo de antraciclina y si debe ser combinada con otros agentes aún permanece en controversia, por lo menos en lo que a terapia de inducción concierne. Un reciente estudio randomizado del grupo europeo de LPA, demostró un mayor riesgo de recaída cuando la citarabina fue omitida de un esquema con base en Daunorrubicina. Sin embargo, este estudio no pudo demostrar las diferencias en cuanto a CR o proporciones de fracaso a la inducción<sup>9</sup>.

Con respecto al tipo de antraciclina, Idarrubicina ha mostrado una ventaja de supervivencia ligera cuando se comparó con daunorrubicina en combinación con el citarabina solamente en pacientes jóvenes con LMA<sup>9</sup>, ningún estudio prospectivo se ha desarrollado para evaluar comparativamente ambas antraciclinas en LPA.

## **Rol del trióxido de arsénico en terapia de primera línea**

Como consecuencia de los resultados satisfactorios con trióxido de arsénico en el tratamiento de los pacientes con recaída de LPM, primero reportado en China y posteriormente en países occidentales. Se observó índices de remisión de más del 80% y altos índices de remisión molecular, varios estudios se han diseñado para investigar el papel de ATO en la terapia de primera línea. Usando ATO en inducción en pacientes diagnosticados con LPA por primera vez, Shen et al<sup>11</sup> reportaron los resultados de 61 pacientes que fueron seleccionados al azar en tres grupos del tratamiento: ATRA, ATO, y la combinación de las dos drogas en los tres brazos se administró quimioterapia simultáneamente. Las tasas de RC eran altas en los tres brazos (del 90%), pero con el tratamiento de combinación de ambas drogas, el tiempo en alcanzar RC era significativamente más corto y la reducción de la carga de enfermedad determinado con métodos moleculares era mayor. Más recientemente, en una serie de 44 pacientes, incluyendo ATRA más ATO, con la adición del ozogamicin gemtuzumab para los pacientes de riesgo elevado, dieron lugar a tasas de CR del 89% (el 96% y el 79% para los pacientes estándares y de riesgo elevado, respectivamente)<sup>9</sup>. Dos estudios adicionales de India e Irán, con ATO como único agente en pacientes recientemente diagnosticados, reportó tasas de RC de el 86% en 72 y 94 pacientes, respectivamente<sup>9</sup>.

A pesar de estos resultados prometedores, la recomendación actual para la terapia de inducción en LPA diagnosticado por primera vez es el tratamiento estándar con ATRA más quimioterapia. Careciendo de una comparación apropiada entre la terapia estándar de inducción y los regímenes basados en ATO, este último se debe recomendar solamente para los pacientes para quienes la quimioterapia está contraindicada.

## **Medidas de soporte durante la terapia de inducción**

El tratamiento de soporte es crítico para el éxito de la terapia, Una vez que se establece la sospecha de LPA en base a criterios morfológicos, la enfermedad se debe manejar como una emergencia e iniciar manejo de soporte y ATRA, incluso antes de que se acceda al diagnóstico genético. La importancia de brindar una adecuada terapia de soporte se basa en el hecho de que una considerable proporción de pacientes desarrollan hemorragias fatales durante la evaluación diagnóstica antes de iniciar la terapia antileucémica o durante los primeros días de inducción. La rápida iniciación de ATRA y terapia de soporte revierten el desarrollo de coagulopatía y puede disminuir el riesgo de hemorragias severas que amenacen la vida de los pacientes.

## **Tratamiento de la coagulopatía**

El tratamiento de la coagulopatía debe basarse en transfusión liberal de plasma fresco congelado, fibrinógeno o ambos así como un agresivo soporte con plaquetas, para mantener el nivel de fibrinógeno encima de 1.5 g/ dl (150 mg/dL), el recuento de plaquetas encima de 30 a 50 x 10<sup>9</sup>/L, hasta la desaparición de todos los signos clínicos y laboratoriales de coagulopatía. Dado el elevado riesgo de desarrollar hemorragias fatales, estas medidas de soporte deben ser incluso más agresivas en pacientes mayores, pacientes con hiperleucocitosis o signos clínicos y laboratoriales de coagulopatía, y pacientes con un

elevado nivel de creatinina sérica<sup>9</sup>. El beneficio de heparina, ácido tranexámico u otra terapia anticoagulante o antifibrinolítica que atenué el riesgo de hemorragia, permanece cuestionable.

### **Síndrome de diferenciación de la LPA**

El Síndrome de diferenciación de la LPA es una complicación grave y potencialmente fatal del uso del ATRA y puede darse también con el uso de ATO<sup>9</sup>, la incidencia de Síndrome de ácido retinoico (SAR) es de 5% a 27%, con mortalidad de 5% a 29%. Las manifestaciones de este síndrome son secundarias a tres mecanismos fisiopatogénicos básicos:

- 1) Respuesta inflamatoria sistémica
- 2) Daño endotelial con síndrome de fuga capilar y obstrucción de la microcirculación
- 3) Infiltración tisular.

Estos son desencadenados por el efecto del ATRA sobre la diferenciación de promielocitos durante la cual hay síntesis y liberación de interleucinas (IL), proteasas de serina y expresión de moléculas de adhesión endotelial. Las IL 1, 6, 8 y el factor de necrosis tumoral (FNT) inducen respuesta inflamatoria sistémica intensa, hematopoyesis y activación leucocitaria. La IL 1 y la cathepsina G, que es una proteasa de serina, dañan al endotelio, incrementan la permeabilidad capilar e inducen la síntesis de moléculas de adhesión como son integrinas CD11a y CD11b, que interactúan con moléculas de adhesión intercelular y moléculas de adhesión celular vascular lo que favorece que promielocitos en diferenciación se adhieran al endotelio y migren al intersticio tisular. Los promielocitos expuestos al ATRA forman agregados en la microcirculación con obstrucción de ésta por su interacción con las moléculas de adhesión LFA1-ICAM2<sup>12</sup>.

El SAR se presenta de 2 a 47 días después de iniciado el tratamiento con ATRA (media de 11 días) y habitualmente se presenta en la fase de diferenciación e incremento de leucocitos y no necesariamente está relacionado a leucocitosis.

El Síndrome de diferenciación se manifiesta clínicamente con: fiebre, fuga capilar con edema generalizado, insuficiencia respiratoria, infiltrados pulmonares, derrame pleural y pericárdico, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia renal aguda e insuficiencia hepática. Histopatológicamente se caracteriza por la infiltración de promielocitos en diversos órganos como hígado, pulmón, riñón, etc., la cual puede llegar a ser masiva y a nivel pulmonar con edema, hemorragia y exudados fibrinosos intraalveolares que son característicos del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). El diagnóstico diferencial deberá ser con sepsis debido a que la mayoría de éstos pacientes se encuentran inmunodeprimidos por el efecto de la enfermedad y la quimioterapia.

Se debe estar alertas a síntomas tempranos de este síndrome. Dado que cuando ocurre es peligroso y amenaza la vida, el tratamiento específico con dexametasona a dosis de 10 mg dos veces al día por vía endovenosa se debe empezar inmediatamente se evidencie el síntoma más temprano. La discontinuación temporal de ATRA o de ATO se indica solamente en casos del síndrome de diferenciación severo. ATRA o ATO debe ser mantenido a menos que se observe progresión del síndrome de diferenciación, o no se obtenga respuesta con dexametasona. Si se obtiene una respuesta favorable, la

dexametasona debe ser mantenida hasta que desaparezcan los síntomas totalmente, y entonces ATRA o ATO debe ser reiniciado.

Actualmente no hay evidencia que el corticosteroide profiláctico sea ventajoso en la reducción de índices de morbilidad y de mortalidad asociadas a este síndrome.

Las medidas de apoyo en el SAR se dan de acuerdo a la afección:

- Hipotensión y estado de choque: Uso de volumen (cristaloides y coloides) y vasopresores. En caso de que se presente disfunción contráctil del ventrículo izquierdo se indicará inotrópico.
- SIRA: Intubación y apoyo ventilatorio mecánico con técnica de reclutamiento alveolar y protección pulmonar es el tratamiento de elección. En niños se ha utilizado la ventilación no invasiva con buenos resultados.
- Insuficiencia renal aguda: en sus fases iniciales es de tipo prerenal y responde al mejorar el volumen intravascular y la presión de perfusión renal. En su forma grave el SAR cursa con necrosis tubular aguda, en estos casos se requiere de hemodiálisis y recientemente se ha descrito el uso de la técnica de reemplazo renal continuo en esta entidad.

### **Otras medidas de soporte**

ATO también se asocia a la prolongación del intervalo QT, y se requiere un monitoreo cuidadoso. El mantenimiento del potasio y magnesio séricos sobre el límite más bajo del valor normal es también indicado.

Aproximadamente el 13% de pacientes desarrolla hipocalcemia o hiperglicemia.

### **Evaluación de la respuesta después de la terapia de inducción**

La evaluación morfológica, molecular y citogenética se debe interpretar cautelosamente para evitar decisiones terapéuticas erróneas. Las características morfológicas en médula durante la terapia de inducción pueden conducir erróneamente a etiquetar a algunos pacientes como resistentes por patólogos inexpertos. Estas características cito morfológicas potencialmente engañosas, que son a veces perceptibles varias semanas después del inicio del tratamiento (hasta 40-50 días), no deben conducir a los cambios terapéuticos. El tratamiento se debe continuar hasta la diferenciación de los blastos y el logro de la RC, que ocurre en virtualmente todos los pacientes con LPA genéticamente probada. Como la evaluación morfológica temprana, la valoración molecular y citogenética al final de la inducción tiene poco o nada de valor en la LPA. Los clínicos deben abstenerse de tomar decisiones terapéuticas en base de estos resultados. Así la evaluación de la respuesta debe esperar hasta después de la terminación de la terapia de la consolidación.

## **Terapia posremisión**

### **Consolidación**

Se logran índices de remisión molecular del 90% al 99% de los pacientes que reciben por lo menos dos ciclos más de quimioterapia basada en antraciclina, después de la inducción<sup>9</sup>. Actualmente, hay una tendencia a diseñar estrategias adaptadas al riesgo para modular la intensidad del tratamiento durante la consolidación según el riesgo predefinido de recaída. Esta se parece ser una estrategia eficiente para reducir al mínimo la morbilidad y mortalidad relacionada a la terapia, mientras se mantiene el potencial de curación para cada grupo de riesgo de recaída. Sin embargo, algunos puntos relacionados a esta fase de la terapia siguen siendo polémicos.

### **El rol del ácido transretinoico (ATRA)**

La ventaja de la adición de ATRA a la quimioterapia de consolidación todavía no se ha demostrado en estudios randomizados. Sin embargo, las comparaciones históricas de los ensayos consecutivos realizados independientemente por los grupos GIMEMA y PETHEMA, demostraron una mejora en los resultados estadísticamente significativa cuando ATRA en la dosis estándar (45 mg/m<sup>2</sup>/d para los adultos; 25 mg/m<sup>2</sup>/d para los niños) fueron dados durante 15 días conjuntamente con la quimioterapia, sugiriendo un efecto sinérgico de esta combinación<sup>9</sup>.

### **El rol de citarabina**

Desde el primer régimen acertado usando daunorrubicina en monoterapia hasta el presente, el papel de la citarabina en LPA ha permanecido controversial. Ninguno de los estudios conducidos en la era pre-ATRA, incluyendo un randomizado mostraron ventaja en adicionar citarabina a antraciclinas. Con la incorporación de ATRA en la mayoría de los regímenes, la controversia sobre el papel de citarabina ha permanecido sin resolver. Un estudio randomizado reciente del grupo europeo mostró un riesgo elevado de recaída cuando citarabina fue omitida de un régimen que incluía daunorrubicina<sup>9</sup>. De hecho, estos resultados pudieron haber sido influidos por las particulares dosis de antraciclina empleadas (daunorrubicina en 495 mg/m<sup>2</sup>). Un análisis conjunto del PETHEMA y el grupo europeo de APL demostró una incidencia acumulada de recaída significativamente más baja en pacientes menores de 65 años con un recuento leucocitario menor de 10 x 10<sup>9</sup>/L al debut, que fueron tratados con monoterapia de antraciclina en el ensayo de PETHEMA LPA99 en comparación a pacientes del ensayo europeo del LPA 2000 que incluyó citarabina. Una explicación posible para estas discrepancias entre ambos regímenes es que en el ensayo de PETHEMA se usó una dosis acumulada más alta. Por otra parte, una tendencia a favor del uso del citarabina fue observada en el mismo estudio conjunto para los pacientes de riesgo elevado. En concordancia con esta última observación, un estudio reciente del grupo GIMEMA<sup>9</sup> también sugiere una ventaja al usar citarabina en la consolidación en el grupo de riesgo elevado de recaída.

## **El rol del trióxido de arsénico**

El rol del ATO en la terapia post-inducción para los pacientes nuevos diagnosticados del APL se está explorando actualmente no sólo para consolidar a los pacientes que alcanzan RC con regímenes que incluyen ATO, apuntando a reducir al mínimo o aún eliminar la quimioterapia, también para reforzar los regímenes estándar de ATRA más quimioterapia. Los resultados de los cuatro estudios usando ATO para inducción y terapia de posremisión demuestran una alta actividad antileucémica del ATO. Sin embargo, así como en la terapia de inducción, la recomendación actual de utilizar ATO, se debe restringir a los pacientes incluidos en ensayos clínicos o a los pacientes para quienes la quimioterapia está contraindicada<sup>9</sup>.

En países en vías de desarrollo con sistemas de salud que no pueden solventar los costos de los agentes terapéuticos estándares, o donde no están disponibles las antraciclinas o el ácido retinoico, ATO producido localmente bajo buen control de calidad a bajo costo pudo proporcionar un alternativa razonable y práctica en el tratamiento de la APL<sup>13</sup>.

## **El rol del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**

El rol del trasplante de células precursoras hematopoyéticas (HSCT) en la terapia de la LPA ha cambiado dramáticamente durante años recientes. La alta tasa de la curación obtenida usando ATRA más quimioterapia indica que no hay papel del HSCT para los pacientes que están en primera remisión molecular al final de la consolidación. Para la pequeña fracción de pacientes con enfermedad mínima residual persistente en este punto, dado el pronóstico pobre de este subconjunto de pacientes, nuevos esquemas tales como ATO, con o sin Gemtuzumab, seguido por HSCT debe ser considerado. HSCT Alogénico es la opción recomendada para los pacientes con PCR positivo después de terapia del salvamento con ATO, que tengan un donante HLA-idéntico disponible, mientras que HSCT autólogo es una alternativa válida para los pacientes inelegibles para el trasplante alogénico. En el último caso, se considera un requisito obligatorio, el logro de la negativización del PCR antes del trasplante.

## **Terapia de mantenimiento:**

Dos estudios randomizados han demostrado una ventaja de administrar ATRA de manera intermitente o continua en el mantenimiento. Sin embargo, la administración continua de ATRA se ha asociado a toxicidad significativa<sup>9</sup>. El estudio LPA93 del grupo europeo de LPA también demostró una tasa de recaída más baja con la combinación triple de ATRA, metotrexate y mercaptopurina, que probó ser particularmente eficaz para los pacientes con un recuento leucocitario elevado al diagnóstico<sup>9</sup>. En cambio, un estudio similar del grupo de GIMEMA, no pudo demostrar una ventaja del mantenimiento en LPA<sup>9</sup>. Estos resultados contradictorios sugieren que la eficacia del mantenimiento está en relación inversa con la eficacia de la terapia anterior. Es decir la terapia del mantenimiento sería menos útil cuando la inducción y consolidación han sido más eficaces. Es concebible que los métodos cuantitativos de RT-PCR que determinan enfermedad mínima residual pueden ayudar a mejorar la selección de los pacientes que se beneficiarían de recibir terapia del mantenimiento.

## Manejo de situaciones especiales

### LPA en ancianos

Los pacientes de 60 años o mayores, con frecuencia son tratados con regímenes menos intensivos debido a su presumida vulnerabilidad a la toxicidad relacionada a la terapia. El objetivo debe, sin embargo, ofrecer una terapia apropiada también a los pacientes más viejos, y dar un régimen menos intensivo, solamente si el paciente es frágil o tiene comorbilidades considerables. De hecho, pueden ser tratados a menudo con éxito incluso con esquemas estándares levemente modificados con ATRA más quimioterapia (tabla 2.3). De acuerdo con la excelente tolerancia y la buena respuesta observadas en los ensayos de PETHEMA usando ATRA y monoterapia de antraciclina para la inducción y consolidación<sup>9</sup>, los pacientes más viejos fueron tratados con la misma estrategia, dosis, e intensidad de la quimioterapia que pacientes más jóvenes, a excepción de una pequeña reducción de idarrubicina durante la inducción para los pacientes 70 años o mayores. Este estudio proporcionó resultados comparables con los publicados para pacientes más jóvenes, a excepción del índice de mortalidad más alto durante la remisión, especialmente en los pacientes mayores de 70 años. para esos pacientes verdaderamente frágiles en quienes se considera inadecuada la quimioterapia, ATO con o sin ATRA podría ser un alternativa razonable al ATRA estándar más quimioterapia

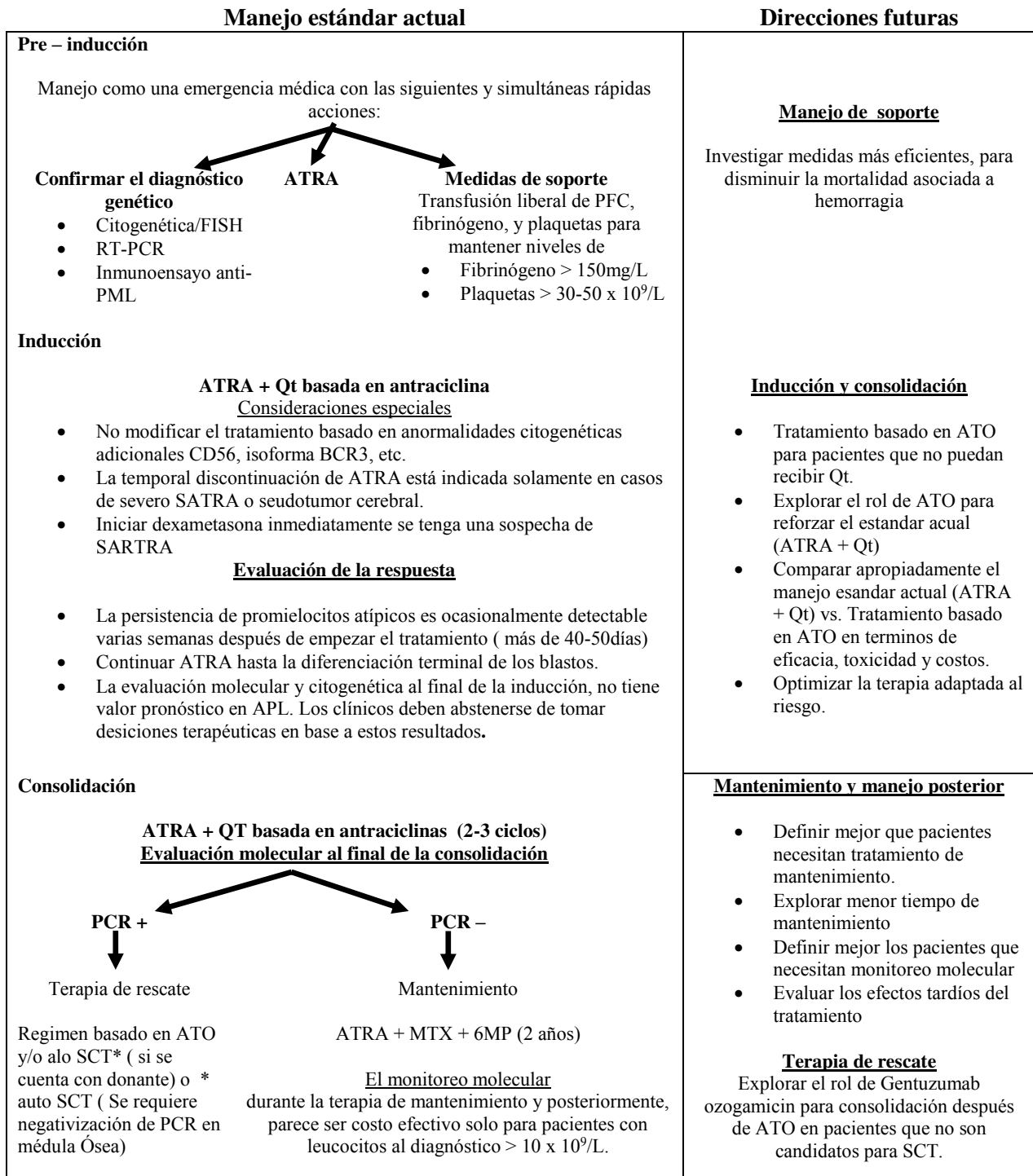
Tabla 2.3.- Resultados con la administración simultanea de ATRA y quimioterapia en pacientes de 60 años o mayores con nuevo diagnóstico de APL.

Grupo cooperativo, referencia	Régimen de Inducción	<i>n</i>	No elegibles <i>n</i> (%)	Edad media (rango)	RC <i>n</i> (%)	Muerte en RC <i>n</i> (%)	SLE %	IAR %	SG %
GIMEMA Mandelli et al (2003)	ATRA + Idarubicin	134	23 (15)	66 (60–75)	116 (87)	14 (12)	59 (6y)	NA	56 (6y)
European APL Ades et al (1999)	ATRA + Daunorubicin + Cytarabine	129	NA	66 (62–70)	111 (86)	24 (19)	NA	16 (4y)	58 (4y)
PETHEMA Sanz et al (2004)	ATRA + Idarubicin	104	21 (17)	NA (60–81)	87 (84)	8 (9)	79 (6y)	8.5 (6y)	NA

Abreviaciones: RC, remision completa; SLE, supervivencia libre de enfermedad; IAR, incidencia acumulada de recaída; SG, supervivencia global; NA, no evaluable.



Figura 2.4.- muestra el manejo estandar de LPA, incluyendo algunos aspectos prácticos así como objetivos a futuro para optimizar el arsenal terapéutico



Abreviaciones: LPA, Leucemia aguda promielocítica; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido transretinoico; Qt, quimioterapia; PFC, plasma fresco congelado; FISH, Hibridación fluorescente in situ; 6-MP, 6-mercaptopurina; MTX, metotrexato; SATRA, síndrome de ácido retinoico ; RT-PCR reacción en cadena de la polimerasa.; SCT, trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## LPA en niños

Los resultados de estudios en niños usando ATRA y quimioterapia basada en antraciclina son comparables con los reportados en adultos (tabla 2.4). Para disminuir el riesgo de pseudotumor cerebral durante el tratamiento con ATRA, un efecto secundario observado con frecuencia en niños, algunos grupos han utilizado una dosis reducida de ATRA (25 mg/m<sup>2</sup> en vez de 45 mg/m<sup>2</sup>) para el tratamiento de niños y de adolescentes con LPA. La incidencia al parecer más baja del pseudotumor cerebral y del dolor de cabeza, junto con los resultados excelentes de la terapia obtenidos con ATRA en 25 mg/m<sup>2</sup> por día, sugiere que ésta podría ser la dosis recomendada, para los niños. El tratamiento del pseudotumor cerebral consiste en la discontinuación o la reducción de la dosis de ATRA y la administración temporal del dexametasona, de diuréticos osmóticos, y analgésicos.

**Tabla 2.4,- resultados con la administración de (ATRA) y Quimioterapia en niños con diagnóstico nuevo de LPA**

Grupo cooperativo, referencia	Régimen de Inducción	<i>n</i>	Edad media (rango)	RC (%)	SLE a 5 años %	IAR a 5 años %	SG a 5 años %	Seguimiento (meses)
German-Austrian-Swiss Mann et al (2001)	ATRA + Daunorubicin or Idarubicin	22	9 (2–16)	95	NA	NA	87	34
European APL De Botton et al (2004)	ATRA + Daunorubicin + Cytarabine	31	15 (1–17)	97	NA	27	90	67
GIMEMA Testi et al (2005)	ATRA + Idarubicin	124	12 (2–17)	96	78	NA	89	79
PETHEMA Ortega et al (2005)	ATRA + Idarubicin	66	12 (2–17)	92	82	17	87	39

Abreviaciones: RC, remisión completa; SLE, supervivencia libre de enfermedad; IAR, incidencia acumulada de recaída; SG, supervivencia global; NA, no evaluable

## **LPA durante el embarazo**

El manejo de LPA durante el embarazo es siempre una causa de preocupación importante, particularmente debido a la coagulopatía asociada a LPA y la potencial teratogenicidad de los agentes antileucémicos. A pesar de la experiencia clínica limitada, ATRA y quimioterapia parecen razonablemente seguros en pacientes con LPA durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, pues no parecen comprometer el nacimiento de un recién nacido sano. La supervisión fetal rigurosa, con énfasis particular en la función cardíaca, se recomienda para los pacientes que reciben ATRA durante embarazo porque se reportaron algunos casos de arritmias fetales reversibles. Por el contrario, aunque la información específica con respecto a la teratogenicidad de ATRA es carente, su uso durante el primer trimestre del embarazo debe considerar la acción teratogénica sabida de los retinoides<sup>9</sup>. ATO ha demostrado ser embriotóxico en los estudios animales. Por lo tanto, aunque no hay estudios en mujeres embarazadas, ATO se debe evitar durante el embarazo. Finalmente, también se recomienda uso de efectiva contracepción durante el tratamiento, y el amamantamiento debe ser discontinuado durante el tratamiento con ATO.

## **LPA relacionada a terapia**

Un número creciente de pacientes con LPA secundaria a terapia (tAPL) se ha reportado en los últimos años. Un estudio multicéntrico mostró que se desarrolla generalmente pronto (< 3 años) después del tratamiento de una neoplasia primaria con las drogas dirigidas a topoisomerasa II (antraciclinas o mitoxantrona, y menos a menudo VP16)<sup>9</sup>. El carcinoma de mama es el tumor primario más frecuente (el 57%), seguido por los linfomas, con un predominio del linfoma no-Hodgkin comparado con la enfermedad de Hodgkin, mientras que otros tipos de tumor fueron encontrados con una incidencia más baja. De las pacientes con Ca. de mama, algunas han recibido solamente radioterapia, terapia hormonal, o cirugía solamente, para su cáncer primario. Estas observaciones sugieren que el cáncer de mama pueda aumentar la predisposición a LPA con independencia del tratamiento. Es de interés determinar si el cáncer de mama en las mujeres que desarrollan LPA está asociado a predisposición constitucional, incluyendo mutaciones del BRCA1, BRCA2, o P53.

Los pacientes con LPA secundaria no parecen tener un pronóstico significativamente diferente de los pacientes con LPA de novo cuando son manejados con terapia estándar.

## **Profilaxis de recaída del SNC**

La recaída en el sistema nervioso central (CNS) es infrecuente en pacientes con LPA. Un estudio común entre el grupo europeo de APL y el PETHEMA, en una serie

grande de pacientes tratados con regímenes basados en ATRA, publicó recientemente una incidencia acumulativa de recaída en el SNC de alrededor del 1% después de 3 años<sup>9</sup>. Este estudio confirmó la asociación de las recaídas en el SNC con las altas cuentas leucocitarias, la isoforma bcr3 PML-RAR, y edad menor de 45 años. Sin embargo, el análisis multivariado conservó solamente las altas cuentas leucocitarias. Otras características como la ocurrencia del síndrome ATRA no fueron relacionadas con un mayor riesgo de recaída en el SNC. Aunque un riesgo de compromiso del CNS con el uso de ATRA y con la omisión de altas dosis de citarabina también se ha sugerido, no hay evidencia de tales asociaciones. La supervivencia creciente incuestionable de los pacientes tratados con regímenes basados en ATRA puede explicar la incidencia al parecer más alta de recaídas en el CNS que, en la etapa pre-ATRA no tenían la oportunidad de emerger. La ventaja de la profilaxis del SNC todavía no se ha establecido. El consenso general es evitar la profilaxis del SNC para los pacientes con cuentas leucocitarias menores de  $10 \times 10^9/L$  al diagnóstico, en quienes el riesgo de recaída del SNC es extremadamente bajo. Sin embargo, debido a que las recaídas del SNC ocurren en el hasta 5% de pacientes con hiperleucocitosis, algunos grupos incluyen la profilaxis del SNC en este grupo de pacientes de riesgo elevado. Dado que la punción lumbar es muy peligrosa en la LPA durante la fase de inducción, es recomendable posponer la profilaxis del SNC para tales pacientes hasta la época de remisión.

### **Terapia de rescate para pacientes con recaída de LPA**

Antes de la demostración de la buena actividad de ATO en pacientes con LPA en recaída, la terapia de rescate consistió generalmente en la re-administración de ATRA y quimioterapia, generalmente con altas dosis de citarabina seguido por quimioterapia adicional y/o HSCT. Actualmente, dada la alta eficacia antileucémica observada con ATO en los pacientes que recaen después de los regímenes que contienen ATRA (tabla 2.5), este agente se ve como la mejor opción en este contexto. Sin embargo, la mejor estrategia de consolidación después de la segunda remisión inducida por ATO es desconocida. Varias opciones están disponibles, incluyendo los ciclos repetidos de ATO, combinación con quimioterapia estándar, y HSCT. Además, el anticuerpo monoclonal anti-CD33 (Ozogamicin) un agente relativamente nuevo en LPA, parece inducir un alto índice de respuesta, incluso como agente único, en la enfermedad avanzada, no obstante, el papel exacto de este agente en el manejo de la recaída de LPA permanece sin resolver. La selección de una de las opciones antedichas, así como la modalidad de HSCT, debe considerar varias variables que pueden influenciar el resultado (por ejemplo el estado molecular, duración de la primera remisión, edad, disponibilidad de donante de médula ósea)<sup>9</sup>.

Tabla 2.5.- Resultados con ATO en pacientes refractarios o en recaída de LPA

Referencia	n	Inducción	Remisión completa %	Remisión molecular %	Promedio de días en alcanzar RC	Terapia Pos-remisión	SG %	SLE %
Shen et al (1997)	15	ATO 10 mg/d(5 pts con ATRA o QT)	93	NA	38	NA	85 (1a)	76 (1a)
Niu et al (1999)	31	ATO*	84	NA	30	ATO o QT	50 (2a)	41 (2a)
	11	ATO + CT	82		35	O ATO+QT		
	5	ATO + ATRA	100		39	(durante 2 años)		
Soignet et al (1998)	12	ATO 0.06–0.2 mg/kg	82	73	47	5–6 cursos ATO 25d (27 pts) or alogénico SCT +/- ATO (18 pts)	63 (2a)**	49 (2a)
Soignet et al (2001)	40	ATO 0.15 mg/kg	85	86	59			
Shen et al (2001)	20	ATO 0.08 mg/kg 28d	80	NA	NA	NA	61 (2a)	49 (2a)
Raffoux et al (2003) (Randomized)	10	ATO 0.15 mg/kg	80	19	42	1–2 cursos ATO 28d (10 pts)	59 (2a)	59 (2a)
	10	ATO 0.15 mg/kg+ ATRA 45 mg/m <sup>2</sup>	80		42	O alogénico SCT (7 pts) o autólogo SCT (1 paciente)		
Thomas et al (2005)	28	ATO 0.15 mg/kg	86	NA	47	ATO + CT (11 pts) o SCT (13 pts)	73 (2a)	84 (2a)
Shigeno et al (2005)	34	ATO 0.15 mg/kg	91	72	NA	ATO 25d x 1	56 (2a)	17 (2a) <sup>‡</sup>

\* en este estudio 11 pacientes diagnosticados por primera vez fueron tratados con ATO (72% RC), y ellos fueron considerados en SG y SLE.

<sup>‡</sup> Supervivencia libre de eventos

Abreviaciones: RC, remisión completa; SLE, supervivencia libre de enfermedad; IAR, incidencia acumulada de recaída; SG, supervivencia global; NA, no evaluable; SCT, transplante de progenitores hematopoyéticos; pts, pacientes

## **Resultados de LPA en algunos países en desarrollo**

Una revisión de reportes en muchos países latinoamericanos reveló que aproximadamente 30% de muertes en niños y adultos con APL fueron causadas por complicaciones tempranas asociadas con la enfermedad o con su tratamiento, y en estos países la LPA constituye del 20% al 25% de casos de AML<sup>4</sup>.

Debido al desarrollo de pilares de tratamiento efectivo de LPA, actualmente se alcanza tasas de cura que sobrepasa el 75%, el estado del tratamiento en LPA en países en desarrollo es desconocido los datos limitados sugieren que la tasa de mortalidad temprana es alta y la supervivencia prolongada es pobre en muchos países en desarrollo.

Debido a la coagulopatía asociada a LPA, aproximadamente 3% a 5% de los pacientes mueren por complicaciones hemorrágicas antes de que el tratamiento se pueda comenzar, incluso en países desarrollados, por lo tanto, la eficacia del acceso al tratamiento, el lapso entre los primeros síntomas y la iniciación de la terapia específica en un sistema de salud determina el resultado de la LPA que requiere tratamientos multidisciplinarios. El acceso al cuidado varía enormemente en países en vías de desarrollo. Dieciocho sitios fueron examinados para determinar el impacto del tratamiento moderno, incluyendo ATRA, en el resultado de niños y adultos con APL en países en vías de desarrollo.

En siete de estos sitios (San José, Costa Rica; San Salvador, El Salvador; Ciudad de Guatemala, Guatemala; Tegucigalpa, Honduras; Recife, Brasil; Culiacán México y Managua), 121 niños con LPA fueron descritos. ATRA fue utilizado en el manejo de la mayor parte de de estos casos, La media de la edad fue de 9 años (0.1 a 17.7 años). LPA representó 13.6% (en San Salvador), 28.5% (en Managua) de casos de LMA en niños (en promedio 16.6%). La cuenta leucocitaria al diagnóstico varió de  $8.5 \times 10^9/L$  a  $45.6 \times 10^9/L$ , y la cuenta de plaquetas a partir de  $15.5 \times 10^9/L$  a  $56.3 \times 10^9/L$ . La frecuencia de CID varió a partir del 19.0% en Recife, Brasil a 50.0% en Tegucigalpa, Honduras. La muerte ocurrió dentro de 14 días del diagnóstico (muerte temprana) en 28 (23.1%) casos. Los índices de remisión completa (RC) fueron del 76.1% en Recife hasta el 41.6% en Tegucigalpa. Recaída fue observada en 29 de los 69 pacientes que alcanzaron remisión (42.0%). La muerte debido a complicaciones infecciosas fue observada en 11 niños. El abandono o denegación al tratamiento fue documentado en 15 casos. Al momento de la evaluación, solamente 37 de 122 (30.3%) niños con LPA estaban vivos en primera remisión.

De 11 centros Brasileños se obtuvo información de 132 adultos y 16 niños con LPA de un periodo comprendido entre 1989 y el 2005. ATRA fue utilizado en el manejo de todos estos casos. El promedio de edad fue de 32 años (5 a 79 años). La LPA fue de más del 20% de los casos de LMA, en los cuatro centros que publicaron la frecuencia (de 21.4%

a 26.4%). El recuento leucocitario al diagnóstico fue de  $2.9 \times 10^9/L$  a  $12.1 \times 10^9/L$ , y la cuenta plaquetaria de  $19.0 \times 10^9/L$  a  $49 \times 10^9/L$ . CID fue observada en 68 pacientes (45.9%); su frecuencia entre los 11 sitios era de 29.0% a 100.0%. Las complicaciones hemorrágicas severas estaban presentes en 26 pacientes (17.6%). La muerte temprana fue observada en 42 (28.4%) casos. La hemorragia fue la causa más común de mortalidad (36 casos). El sistema nervioso central (23 casos), los pulmones (10 casos), y el aparato gastrointestinal (4 casos) fueron los sitios más comunes de hemorragia. El síndrome de ATRA fue causa de muerte en 11 pacientes (26.2%). Setenta y cuatro pacientes (el 50%) alcanzaron RC. Las tasas de RC fueron de 20% a 77.0% entre las 11 instituciones. La recaída fue observada en 4 (5.4%) de los 74 pacientes que alcanzaron remisión. El abandono o la denegación del tratamiento fueron documentados en 4 casos. Al momento de este reporte, 68 de 148 (45.9%) pacientes con LPA permanecían vivos en primera remisión. La estimación de la supervivencia es  $58.2\% \pm 4.8\%$  (95% ci 48.9% a 67.6%).

Estos resultados sugieren que el resultado de niños y adultos con LPA sigue siendo comparativamente pobre en países en vías de desarrollo. Es probable que sea semejante en otros países en vías de desarrollo en los cuales el gasto del sistema de salud es relativamente pequeño. Aunque la mayor parte de los pacientes en este reporte recibieron terapia de inducción con ATRA, las tasas de RC son mucho más bajas que el índice de CR que es de 90% en países desarrollados. La causa principal de falla a la inducción fue la muerte debido a hemorragia. El síndrome de ATRA fue también una causa importante de mortalidad. La mortalidad temprana sigue siendo muy alta, incluso en los lugares tales como el Recife PCU, en donde las tasas de RC para LLA y linfoma de Burkitt exceden el 90%. El retraso entre la aparición de síntomas y el comienzo de la terapia con ATRA, y la falta de la experiencia en el manejo del síndrome ATRA puede explicar parcialmente fatalidades durante la inducción. En algunos de los sitios donde ATRA no está fácilmente disponible, hay retraso entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Resumiendo, la disponibilidad de ATRA y el conocimiento y las habilidades requeridas para tratar la LPA no se han transferido completamente de países desarrollados a muchos países latinoamericanos en desarrollo, donde la incidencia de LPA es alta.

Para contribuir a implementar un efectivo tratamiento de LPA en países en desarrollo, el comité internacional de la sociedad Americana de Hematología ha organizado un grupo de trabajo, el consorcio internacional de LPA conformado por expertos que conducen estudios clínicos en países desarrollados y hematólogos y oncólogos que trabajan en países en vías de desarrollo, emprendió un proyecto cuya meta principal es mejorar la supervivencia de pacientes con el APL en países en vías de desarrollo seleccionados y establecer una red entre hematólogos/oncólogos para facilitar investigaciones clínicas de colaboración, localmente sostenibles. El primer paso era crear un protocolo, las pautas del tratamiento fueron desarrolladas por los participantes, considerando los recursos de los diversos países. Consenso de los participantes era adoptar una versión levemente modificada (tabla 2.6) de un protocolo que se ha utilizado extensivamente en España.

Tabla 2.6.- Protocolo para tratamiento de LPA por el consorcio internacional de LPA-ASH (IC-APL2006)

<b>Inducción (todos los pacientes)</b>	DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /d (días 2,4,6 y 8)* ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d§ (día 1 hasta RC) Dexametasona 2.5 mg/m <sup>2</sup> /12h x 15 (si WBC > 5 x 10 <sup>9</sup> /L)			
<b>Consolidación (adaptada al riesgo)</b>	<b>Alto riesgo</b> (WBC >10 x 10 <sup>9</sup> /L Plaquetas ≤40 x 10 <sup>9</sup> /L)			
	<b>Riesgo intermedio</b>			
	<b>Bajo riesgo</b> (WBC ≤10 x 10 <sup>9</sup> /L Plaquetas > 40 x 10 <sup>9</sup> /L)	(WBC ≤10 x 10 <sup>9</sup> /L Plaquetas ≤40 x 10 <sup>9</sup> /L)	<b>≥60 años</b>	<b>&lt; 60 años</b>
	DNR 25 mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3,4) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15	DNR 35 mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3,4) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15	DNR 35 mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3,4) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15	DNR 25 mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3,4) Ara-C 1000 mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3,4) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15
	MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15	MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15	MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /d (día 1,2,3) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15	MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2,3,4,5) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15
DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /d (día 1) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15	DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15	DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /d (días 1,2) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15	DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /d (día 1) Ara-C 150 mg/m <sup>2</sup> /8 h (días 1,2,3,4) ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15	
<b>Mantenimiento (todos los pacientes)</b>	<b>2 años</b> ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /d x 15 (cada 3 meses) Metotrexate 15 mg/m <sup>2</sup> /d (semanalmente) 6-Mercaptopurina 50 mg/m <sup>2</sup> /d.			

Abreviaciones: ATRA, ácido trans retinoico; DNR, daunorrubicina; MTZ, mitoxantrona; Ara-C, citarabina; RC remisión completa

\*Pacientes > de 70 años reciben solamente tres dosis de daunorrubicina (días 2, 4, y 6) durante la inducción.

§ En pacientes < de 20 años, la dosis de ATRA es reducida a 25 mg/m<sup>2</sup>/d dada en 2 dosis



## **Protocolos de tratamiento de LPA en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins**

### **Tratamiento de LPA en el Hospital Rebagliati del año 1996 al año 2001**

En este periodo, no había un tratamiento estándar para el manejo de Leucemia Promielocítica, pero se combinaba quimioterapia más AcidoTransretinoico, seguido por mantenimiento por 2 años.

### **Protocolo del servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins a partir del año 2001**

#### **Inducción:**

7\*3 + ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d (d 1 hasta CR) o  
Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup>/d días 2,4, 6 y 8 + ATRA  
Qt: Desde el día 1 si L < 10000  
Desde el día 3 si L > 10000

#### **Consolidación:**

Todos los cursos con ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d por 15 días +:

Ida 5 mg/m <sup>2</sup> /d por 4 días	Ó	5*2
MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /d 5 días		HAD
Ida 12 mg/m <sup>2</sup> /d (d 1)		

#### **Mantenimiento: 2 años**

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d x 15 (cada 3 meses)  
Metotrexate 15 mg/m<sup>2</sup>/d (semanalmente)  
6-Mercaptopurina 60 mg/m<sup>2</sup>/d

### **Protocolo del servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins a partir del año 2008**

A partir de Enero del 2008 se viene aplicando el protocolo adaptado al riesgo propuesto por el consorcio internacional de LPA que pertenece al comité internacional de la sociedad Americana de Hematología (tabla 2.6).

### **2.1.4 Formulación del problema:**

¿Cuales son las características y la supervivencia de los casos de Leucemia Promielocítica Aguda diagnosticados y tratados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins desde el año 1995 al 2006?

**2.2 Hipótesis:** No se plantea por ser un trabajo descriptivo

## **2.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **2.3.1 Objetivo General**

Conocer las características y supervivencia de los casos de Leucemia Promielocítica Aguda diagnosticados y tratados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins desde el año 1996 al 2006.

### **2.3.2 Objetivos específicos:**

- 1) Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con LPA
- 2) Identificar las principales manifestaciones clínicas
- 3) Identificar grupos de riesgo según leucocitos y plaquetas y evaluar su influencia en el pronóstico de la enfermedad
- 4) Conocer la tasa de mortalidad temprana
- 5) Determinar las causas de mortalidad temprana
- 6) Determinar la proporción de casos que desarrolló síndrome de ácido retinoico
- 7) Conocer la proporción de casos que alcanzó remisión completa al final de la inducción
- 8) Determinar la proporción de casos que alcanzó remisión citogenética al final de la consolidación
- 9) Conocer la tasa de recaídas
- 10) Conocer la supervivencia global
- 11) Conocer la supervivencia libre de enfermedad

### **2.4 Evaluación del problema**

Es factible resolver el problema a través del desarrollo de este trabajo de investigación.

## **2.5 Justificación e Importancia del problema**

### **2.5.1 Justificación legal**

El artículo 77° del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú señala que la elaboración diagnóstica, terapéutica y pronóstica contenidas en la historia clínica pueden ser utilizados por el médico tratante para fines de investigación y docencia. El médico está obligado, en este caso, a mantener en reserva aquellos datos que permitan la identificación del paciente. La mencionada norma establece que la violación de esta disposición constituye falta ética.

Se guarda reserva sobre el nombre de los pacientes involucrados así como sobre las cuestiones que no guardan relación con el tema materia de la investigación.

### **2.5.2 Justificación teórico científico**

A excepción del trabajo epidemiológico por el INEN<sup>5</sup>, no se encontró otros estudios de leucemia promielocítica publicados en el Perú.

El presente estudio se plantea con la finalidad de que los hematólogos y oncólogos del Perú y otros países tengan un acercamiento a las características clínicas, laboratoriales, conocer el nivel de respuesta al tratamiento que se ofreció a los pacientes con leucemia promielocítica que se atendieron en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, debido a que este es un hospital referencial se podrá tener una idea del comportamiento de esta enfermedad en el Perú.

El presente trabajo servirá de base para realizar futuros estudios prospectivos.

## CAPITULO III

### METODOLOGIA

**3.1 Tipo de estudio:** Investigación básica

**3.2 Diseño de la investigación:** El estudio es descriptivo, retrospectivo

**3.3 Población de estudio:** todos los pacientes diagnosticados de leucemia promielocítica por citogenética durante los años de 1995 al 2006, no se realizará muestreo.

**3.3.1 Criterios de inclusión:** todos los pacientes diagnosticados de leucemia promielocítica por citogenética durante los años de 1995 al 2006

**3.3.2 Criterios de eliminación:** Todos los pacientes en quienes se diagnosticó LPA por morfología y que después de un periodo se descartó leucemia promielocítica ya sea por resultado de citogenética u otro motivo que hayan considerado los médicos tratantes.

### **3.4 Variables de estudio**

- 1) Edad
- 2) Sexo
- 3) Procedencia
- 4) Índice de masa corporal
- 5) Hemorragia
- 6) Coagulación intravascular diseminada
- 7) Grupo de riesgo según leucocitos y plaquetas
- 8) Sub tipo morfológico
- 9) Tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta el inicio del tratamiento específico
- 10) Síndrome de ATRA
- 11) Remisión completa al final de la inducción
- 12) Causas de mortalidad temprana
- 13) Remisión citogenética a los 90 días de haber iniciado tratamiento con ATRA
- 14) Recaída de enfermedad

### **3.5 Operacionalización de variables**

#### 1) Edad

- Tipo de variable: cuantitativa
- Forma de medición: Directa
- Escala de medición: De razón
- Instrumento de medición: Obtención de la historia clínica
- Expresión final de la variable: Se expresará en los siguientes rangos:

- ❖ 15 años o menos
- ❖ 16 -40
- ❖ 41 – 60
- ❖ 61-70

#### 2) Sexo

- Tipo de variable: Cualitativa
- Forma de medición: Directa
- Escala de medición: Nominal
- Instrumento de medición: Historia clínica
- Expresión final de la variable

- ❖ Masculino
- ❖ Femenino

#### 3) Procedencia

- Tipo de variable: Cualitativa
- Forma de medición: Directa
- Escala de medición: Nominal
- Instrumento de medición: Historia clínica
- Expresión final de la variable: Se expresará el nombre del departamento de Procedencia.

#### 4) Índice de Masa Corporal (IMC)

- Definición conceptual: índice que determina la cantidad de kilogramos por superficie corporal que posee una persona.
- Tipo de variable: Cuantitativa  
Forma de medición: Indirecta
- Indicadores: Peso y talla
- Escala de medición: De razón

- Instrumento de medición: Historia clínica, El IMC se obtendrá dividiendo el peso del cuerpo en Kilogramos (kg), por el cuadrado de la estatura en metros (m<sup>2</sup>)  
Expresión final de la variable: se expresará en rangos:
  - ❖ 18.5 ó menos (bajo peso)
  - ❖ 18.6 a 24.9 (Peso Saludable)
  - ❖ 25 a 34.9 (Sobrepeso a obesidad de primer grado)
  - ❖ 35 ó más (Obesidad moderada a mórbida)

#### 5) Coagulación intravascular diseminada

- Definición conceptual: alteración fisiopatológica sistémica, trombohemorrágica, que se presenta en algunas situaciones clínicas bien definidas, en este caso leucemia Promielocítica, ocurre por activación del sistema procoagulante y del sistema fibrinolítico que desborda los mecanismos de autocontrol, conduciendo a un daño orgánico múltiple o falla multisistémica. El mecanismo de coagulación activado desencadena la formación de fibrina, con oclusión trombótica de vasos de mediano y pequeño calibre, comprometiendo un adecuado aporte de sangre a los diferentes órganos vitales, que unido a alteraciones metabólicas y hemodinámicas contribuye a la falla multiorgánica. Se acompaña también de depleción plaquetaria y de factores de coagulación los cuales sumados a una alteración de la fibrinólisis inducen un sangrado severo, complicando aún más el manejo del paciente
- Tipo de variable: cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores: se emplearán los siguientes criterios diagnósticos<sup>14</sup>:

		Puntuación
Productos de degradación de fibrinógeno (PDF μgr/ml).	10-20	1
	20-40	2
ó	>40	3
	> al vn y < que 1,5 vmvn.	1
Dimero D	de 1.5 a < 2 vmvn normal	2
	≥ 2 vmvn	3
Fibrinogeno (gr/l).	1,00-1,50	1
	< 1,00	2
Razón de tiempo de protrombina (TP): TP enfermo/ el promedio del valor normal del TP dado por el laboratorio	1,25-1,66	1
	> 1,67	2
Fallo orgánico por trombosis	(+)	1

Abreviación vmvn (veces el máximo valor normal), vn ( valor normal)  
 ≥ 4: CID, 3: sospecha de CID, ≤ 2: baja probabilidad de CID<sup>14</sup>

Si en la historia clínica no se contara con los PDF, se considerará  $\geq 3$ : CID, 2: sospecha de CID, 1: baja probabilidad de CID.

- Escala de medición: Ordinal
- Instrumento de medición: Historia clínica.
- Expresión final de la variable:
  - ❖ CID
  - ❖ Sospecha de CID
  - ❖ Baja probabilidad de CID
  - ❖ No CID.

#### 5) Hemorragia

- Definición conceptual: Es la salida de sangre fuera del sistema cardiovascular
- Tipo de variable: Cualitativa
- Forma de medición: Directa
- Escala de medición: Nominal
- Instrumento de medición: Historia clínica
- Expresión final de la variable: se expresará como:
  - ❖ Intracraneal
  - ❖ Pulmonar
  - ❖ Hemoptisis
  - ❖ Hematuria
  - ❖ Sangrado vaginal
  - ❖ Hemorragia Gastrointestinal
  - ❖ Cutáneo - mucosa (Equimosis, Petequias)
  - ❖ Otras.

#### 6) Grupo de riesgo

- Definición conceptual: Según el número de leucocitos y plaquetas al diagnóstico, los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo<sup>7</sup>:

	leucocitos	plaquetas
Bajo riesgo	Menos de $10 \times 10^9/L$	Más de $40 \times 10^9/L$
Riesgo intermedio	Menos de $10 \times 10^9/L$	Menos de $40 \times 10^9/L$
Riesgo elevado	Iguala o más de $10 \times 10^9/L$	

- Tipo de variable: Cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores: número de leucocitos y plaquetas al diagnóstico.
- Escala de medición: Nominal
- Instrumento de medición: Historia clínica
- Expresión final de la variable:
  - ❖ Alto riesgo

- ❖ Riesgo intermedio
- ❖ Bajo riesgo

7) Subtipo morfológico

- Tipo de variable: Cualitativa
- Forma de medición: Directa
- Escala de medición: Nominal
- Instrumento de medición: Informe de mielograma de diagnóstico en historia clínica.
- Expresión final de la variable:

- ❖ Hipergranular
- ❖ Hipogranular

8) Tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta el inicio de tratamiento específico

- Definición conceptual: Tiempo en días que transcurrió desde el ingreso al hospital hasta el inicio de quimioterapia y/o ATRA
- Tipo de variable: Cuantitativa
- Forma de medición: Directa
- Escala de medición: De intervalo
- Instrumento de medición: Historia clínica
- Expresión final de la variable: se expresará en días

9) Síndrome de ácido retinoico (SAR)

- Definición conceptual.- Cuando durante el tratamiento con ATRA se presentó fiebre de causa inexplicable, distrés respiratorio, infiltrados pulmonares intersticiales, derrame pleural o pericárdico, aumento inexplicable de peso o edema de miembros inferiores, hipotensión e insuficiencia renal.
- Tipo de variable: Cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores: En ausencia de criterios diagnósticos de SAR, se establecerá como presente cuando el paciente haya presentado por lo menos 3 de los siguientes signos en ausencia de otras causas: fiebre de causa inexplicable, distrés respiratorio, infiltrados pulmonares intersticiales, derrame pleural o pericárdico, aumento inexplicable de peso o edema de miembros inferiores, hipotensión e insuficiencia renal.
- Escala de medición: Ordinal
- Instrumento de medición: Historia clínica
- Expresión final de la variable:
  - ❖ Presente: Cuando el paciente haya presentado por lo menos 3 de los signos mencionados en ausencia de otras causas.
  - ❖ Indeterminado: Cuando el paciente haya presentado 1 ó 2 de los signos mencionados en ausencia de otras causas



- ❖ Ausente: Cuando el paciente no haya presentado ningún signo

#### 10) Causas de mortalidad temprana

- Definición conceptual: Causas relacionadas con la enfermedad, de muerte que ocurrió durante los primeros 30 días del diagnóstico
- Tipo de variable: Cualitativa
- Forma de medición: Directa
- Escala de medición: Nominal
- Instrumento de medición: Historia clínica
- Expresión final de la variable:
  - ❖ Hemorragia cerebral
  - ❖ Hemorragia pulmonar
  - ❖ Otras hemorragias
  - ❖ Infección
  - ❖ Hemorragia e infección
  - ❖ Síndrome de Acido Retinoico.
  - ❖ Otras causas

#### 14) Remisión completa después de la inducción

- Definición conceptual: Cuando en la evaluación luego del tratamiento de inducción se haya evidenciado ausencia de LPA: No requerimiento transfusional, morfología de la medula ósea descrita como en remisión y/o resultado de cariotipo negativo a t(15,17)
- Tipo de variable: Cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores: Requerimiento transfusional, morfología de la medula ósea y/o resultado de cariotipo
- Escala de medición: Nominal
- Instrumento de medición: Historia clínica
- Expresión final de la variable:
  - ❖ Remisión completa
  - ❖ No remisión

#### 15) Remisión citogenética al final de la consolidación.

- Definición conceptual: Cuando la evaluación citogenética al final de la consolidación haya sido negativa a t(15,17)
- Tipo de variable: Cualitativa
- Forma de medición: Directa
- Escala de medición: Nominal
- Instrumento de medición: Historia clínica

- Expresión final de la variable:
  - ❖ Remisión completa
  - ❖ No remisión

#### 15) Recaída de enfermedad

- Definición conceptual: Evidencia de recaída de enfermedad según informe de mielograma, reaparición de t(15:17) en citogenética ó recaída en SNC, después de un periodo de haber permanecido en remisión completa.
- Tipo de variable: Cualitativa
- Forma de medición: Directa
- Escala de medición: Nominal
- Instrumento de medición: Historia clínica
- Expresión final de la variable:
  - ❖ Recaída medular
  - ❖ Recaída en el SNC
  - ❖ No recaída

### **3.6 Tareas específicas para el logro de resultados y recolección de datos**

Se ubicó a los pacientes en el registro de leucemia mieloide aguda del servicio de Hematología clínica y en el libro de resultados del laboratorio de citogenética. Se realizó un estudio retrospectivo de las características de los pacientes con diagnóstico de Leucemia promielocítica teniendo como base una ficha de datos pre elaborada.

### **3.7 Limitaciones del estudio**

En el Hospital Edgardo Rebagliatti se cuenta únicamente con cariotipo para el estudio citogenético, en algunas ocasiones no se obtiene un adecuado crecimiento celular para evaluar las metafases y tal vez haya casos de leucemia promielocítica, principalmente de tipo microgranular, que hayan escapado a un adecuado diagnóstico.

Al ser un estudio retrospectivo, algunas historias de los casos identificados no se lograron ubicar. En algunos casos solo se tuvo acceso a parte de la historia clínica, no logrando completar todas las variables de la ficha de recolección de datos en estos casos.

### **3.8 Procesamiento y análisis de datos**

La supervivencia global (SG) se determinó desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) desde la fecha de la RC hasta la recaída o muerte, Los tiempos de supervivencia se analizaron por el método de Kaplan-Meier. Los resultados entre grupos de riesgo, se compararon mediante la prueba de Log-Rank. El procesamiento estadístico se efectuó con el programa SPSS y se consideró como valor significativo una  $P < 0,05$ . Las diferencias entre variables categóricas como grupos de riesgo y mortalidad precoz fueron evaluadas con la prueba de  $X^2$

## **CAPITULO IV**

### **ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

#### **4.1 Asignación de recursos**

##### **4.1.1 Recursos humanos:**

Asesoría de un médico hematólogo, desarrollé el presente estudio personalmente.

##### **4.1.2 Recursos materiales:**

Papel, computadora, paquete estadístico SPSS

#### **4.2 Presupuesto o costo del proyecto:**

La principal inversión fue el tiempo, costo aproximado 400 soles.

#### **4.4 Control y evaluación del proyecto:**

Fue factible desarrollar el presente trabajo de investigación y responder a los objetivos planteados.

## CAPITULO V

### RESULTADOS

**5.1 NÚMERO DE PACIENTES:** Se identificó 56 pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda en el hospital Rebagliati del año 1996 al 2008. (Tabla 5.1).

**Tabla 5.1: Número de pacientes** con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda en el Hospital Rebagliati del año 1996 al 2008.

Año		1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nº de pacientes	≤ 15 años				1			1				1		2
	> 15 años	2	2	1	2	2	7	11	6	4	3	3	5	3

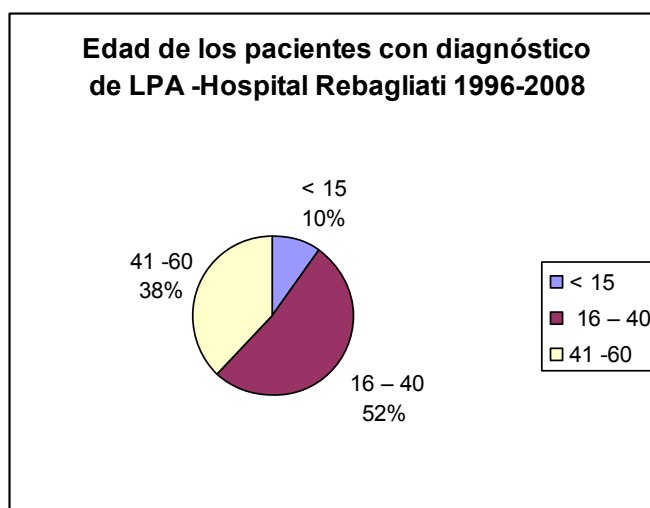
Se consiguió acceder a la historia clínica de 50 pacientes.

### CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

La mayoría de pacientes son adultos jóvenes, el 52% tienen entre 16 y 40 años, el 38% entre 41 y 60, solo el 10% son menores de 15 años (figura 5.1, tabla 5.2)

No hay diferencia entre el número de varones y mujeres (tabla 5.2)

La mayoría de los pacientes proceden de Lima (67.5%), (tabla 5.2)



**Figura 5.1: Edad de los pacientes con Leucemia Promielocítica diagnosticados y tratados en el Hospital Rebagliati Martins de 1996 al 2008.**

**Tabla 5.2 Características demográficas de los pacientes con Leucemia Promielocítica diagnosticados y tratados en el Hospital Rebagliati Martins de 1996 al 2008.**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
<b>EDAD</b>			
< 15	5	10	
16 – 40	26	52	
41 -60	19	38	
Total	50	100	
<b>SEXO</b>			
Femenino	25	50	
Masculino	25	50	
Total	50	100	
<b>PROCEDENCIA</b>			
Iquitos	1	2	2.5
Lima	27	54	67.5
chiclayo - trujillo	2	4	5
Huaraz	1	2	2.5
Ica chincha	2	4	5
Piura	1	2	2.5
Tarapoto	2	4	5
Cerro de Pasco	2	4	5
Huancayo	1	2	2.5
Ayacucho	1	2	2.5
Total de casos válidos	40	80	100
Datos perdidos	10	20	
Total	50	100	

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De los pacientes en quienes se evaluó el índice de masa corporal al diagnóstico, tuvieron sobrepeso 56%, 6% obesidad, 35% peso adecuado (tabla 5.3)

95.5% de los pacientes, tuvieron morfología hipergranular (tabla 5.3) . 2 pacientes tuvieron morfología hipogranular de los cuales uno falleció tempranamente y el otro falleció 2 años después del diagnóstico.

50 % de los pacientes evaluados tuvieron hemorragia mayor al diagnóstico, entre ellas: Hemorragia intracraneal 15.4%, Hemorragia Pulmonar 5.1%, hematuria 12.8%, ginecorragia 10.3%, hemorragia gastrointestinal 7.7% (tabla 5.3)

37.5% de los pacientes evaluados tuvieron CID y 17.5% sospecha de CID (tabla 5.3)

El síndrome de diferenciación por ATRA se presentó en 19 % de los evaluados. (tabla 5.3)

**Tabla 5.3 Características clínicas de los pacientes con Leucemia Promielocítica diagnosticados y tratados en el Hospital Rebagliati Martins de 1996 al 2008.**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
<b>INDICE DE MASA CORPORAL</b>			
18.5 ó menos	1	2	3
18.6 a 24.9	12	24	35
25 a 34.9	19	38	56
35 ó más	2	4	6
Total de casos válidos	34	68	100
Datos perdidos	16	32	
Total	50	100	
<b>SUBTIPO MORFOLOGICO</b>			
Hipergranular	42	84	95.5
Hipogranular	2	4	4.5
Total de casos válidos	44	88	100
Datos perdidos	6	12	
Total	50	100	
<b>HEMORRAGIA AL DIAGNOSTICO</b>			
Intracraneal	6	12.0	15.4
Pulmonar	3	6.0	7.7
Hematuria	5	10.0	12.8
Ginecorragia	4	8.0	10.3
HGI	3	6.0	7.7
No hemorragia mayor	18	36.0	46.2
Total de casos válidos	39	78.0	100.0
Datos perdidos	11	22.0	
Total	50	100.0	
<b>CID</b>			
CID	15	30	37.5
Sospecha de CID	7	14	17.5
Baja probabilidad de CID	15	36	37.5
Total de casos válidos	40	80	100
Datos perdidos	10	20	
Total	50	100	
<b>SINDROME ATRA</b>			
Presente	7	14	19
Indeterminado	5	10	13.5
Ausente	25	50	67.5
Total de casos válidos	37	74	100
Datos perdidos	13	26	
Total	50	100	

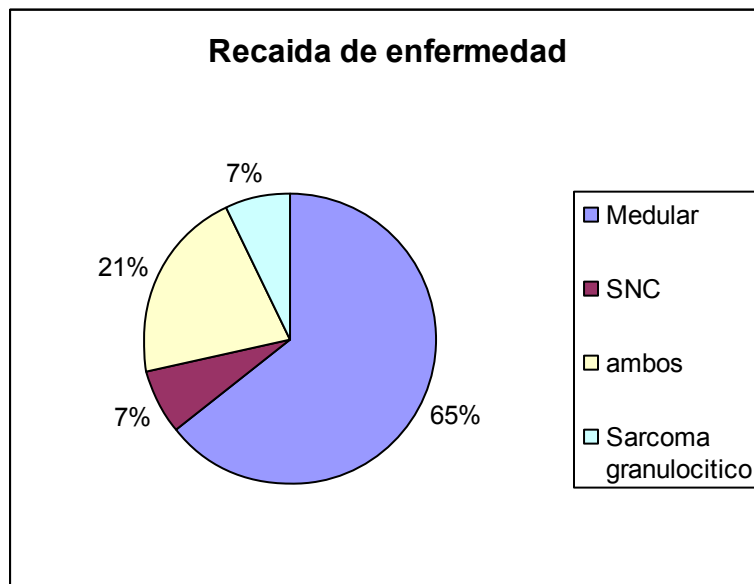
**TIEMPO PROMEDIO ENTRE EL INGRESO AL HOSPITAL Y EL INICIO DEL TRATAMIENTO:** 3.8 días

**TAZA DE REMISION COMPLETA:**

De los 50 pacientes evaluados, 34 alcanzaron remisión completa morfológica 68%.

**REMISION CITOGENETICA AL FINAL DE LA CONSOLIDACION:** Se encontró esta evaluación en 14 casos de los que en 13 se documentó remisión citogenética al final de la consolidación en 1 persistió positiva la citogenética.

**TAZA DE RECAIDA:** De los 34 pacientes que alcanzaron remisión completa, 14 recayeron (Taza de recaída 41.1%); 65% de los cuales presentó recaída medular, 7% recaída en el SNC y 7% sarcoma granulocítico (figura 5.2).



**Figura 5.2.- Tipos de recaída en 14 pacientes con LPA diagnosticados y tratados en el Hospital Rebagliati de 1996 al 2008.**

**NEOPLASIA PREVIA:** Un paciente tuvo antecedente de Ca de tiroides.

**MORTALIDAD TEMPRANA**

De los 50 pacientes evaluados, 14 murieron dentro de los primeros 30 días del tratamiento de inducción (28%).

Las causas de mortalidad temprana fueron las que se mencionan en la tabla 5.4

Del análisis de 40 pacientes en quienes se supo el riesgo al debut se halló que la mayor proporción de casos de mortalidad temprana (72%) fue de riesgo elevado al diagnóstico (tabla 5.5)

La tasa de mortalidad temprana en los pacientes de alto riesgo fue de 47%.

**Tabla: 5.4 Causas de mortalidad temprana de los pacientes con leucemia promielocítica del Hospital Rebagliati de 1996 al 2008**

	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia cerebral	4	28.6
Hemorragia pulmonar	1	7.1
Sepsis	2	14.3
SATRA	2	14.3
Falla multiorgánica	5	35.7
Total	14	100

**Tabla 5.5: Mortalidad precoz según grupo de riesgo de recaída y mortalidad**

		MORTALIDAD PRECOZ		Total
		SI (%)	NO (%)	
GRUPO DE RIESGO	Bajo	0	2(7)	2
	Intermedio	3(27.2)	18(62)	21
	Elevado	8(72.8)	9(31)	17
Total		11	29	40

Chi cuadrado (p= 0,042)

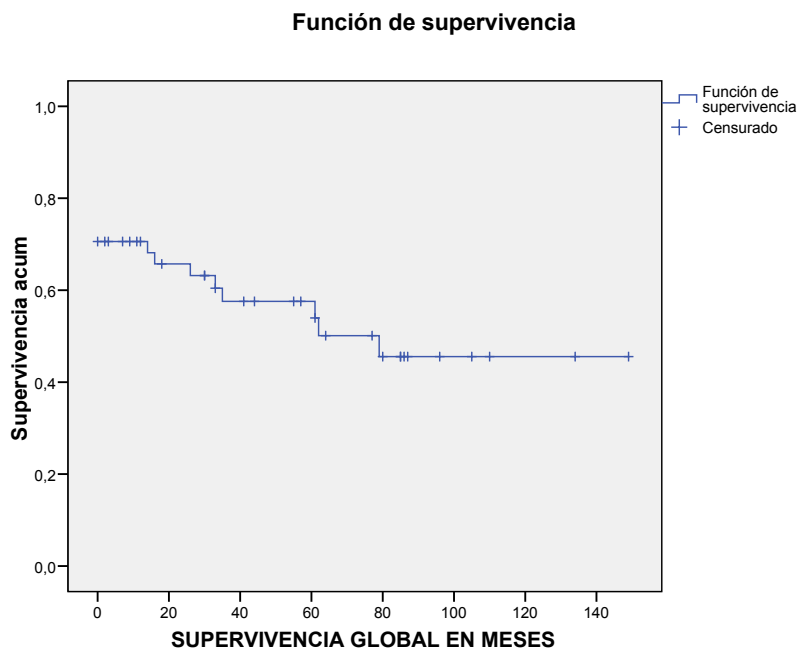
### **TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA**

4 pacientes se transplantaron, 1 falleció por recaída medular y en SNC;  
3 permanecen libres de enfermedad.

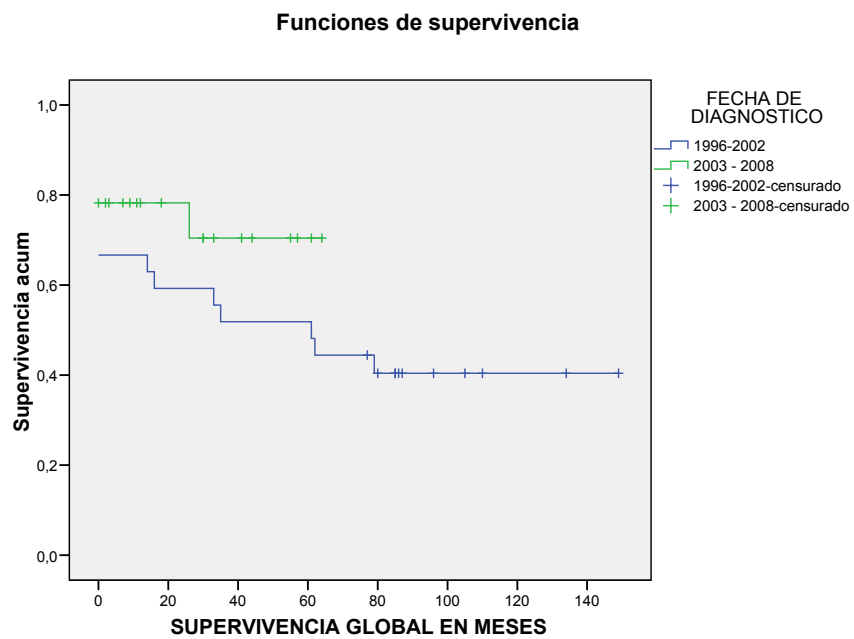
### **SUPERVIVENCIA GLOBAL**

El 72% sobrevivió a los primeros 30 días de diagnosticada la enfermedad. La supervivencia global a los 2 años fue de 67%, a los 5 años de 58.7% y a los 11 años de 46.5% (fig 5.3) Aunque no es estadísticamente significativo se observa que la curva de supervivencia muestra tendencia a mejorar en los últimos 5 años (Fig 5.4), La tasa de mortalidad temprana es de 33% del año 1996 al 2002 y del 21% del año 2003 al 2008(tabla 5.6)





**Figura 5.3. Supervivencia global en meses de los pacientes con LPA diagnosticados y tratados en el Hospital Rebagliati de 1996 al 2008**



P= 0,2

**Figura 5.4.- Supervivencia global según periodo del estudio, durante 2003 -2008 comparado con 1996-2002.**

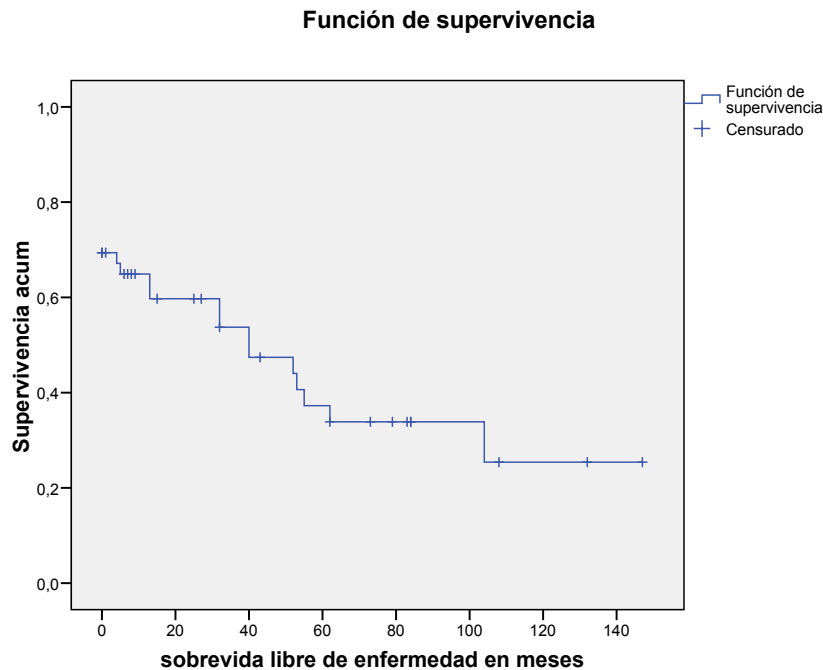
**Tabla 5.6.- Tasas de mortalidad temprana durante el periodo 2003-2008, comparado con el periodo 1996-2002.**

	Nº de pacientes	Nº de muertes tempranas	Tasa de mortalidad temprana
1996-2002	27	9	33%
2003 – 2008	23	5	21%
Total	50	14	28%

p=0,27

### SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue de 59.7 %, a los 5 de 37.3% y a los 11 años de 25.4 % (fig 5.5)



**Figura 5.5.- Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital Rebagliati de 1996 al 2008**

## GRUPOS DE RIESGO

Los grupos de riesgo que se establecieron según el número de leucocitos y plaquetas fueron definidos en el capítulo III.

52% de los pacientes evaluados fue de riesgo intermedio, 42% de riesgo elevado y solamente 5% de bajo riesgo (tabla 5.7)

Las tasas de sobrevida son significativamente diferentes según grupos de riesgo:

- En el grupo de pacientes de bajo e intermedio riesgo, la sobrevida global a los 2 años fue de 80.7%, a los 5 años de 66.6% y a los 7 años de 57.1% (fig g 5.6).
- El grupo de pacientes de alto riesgo, tuvo una sobrevida a los 2 años de 46.3%, a los 5 años de 38.6% y a los 7 años de 25.7% (fig g 5.6).

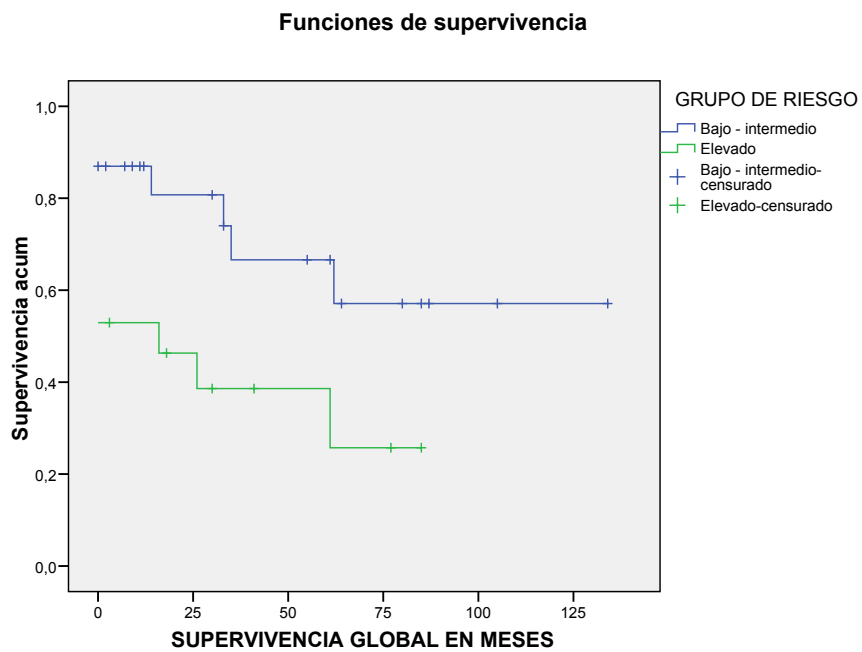
La sobrevida libre de enfermedad es significativamente menor en los pacientes de alto riesgo, así:

- En el grupo de pacientes de bajo e intermedio riesgo, la sobrevida libre de enfermedad a los 2 años fue de 80.3%, a los 5 y 7 años de 49.9% (fig g 5.7).
- El grupo de pacientes de alto riesgo, tuvo una sobrevida libre de enfermedad a los 2 años de 39.7%, a los 5 y 7 años de 19.9% (fig g 5.7).

La tasa de recaída en el grupo de pacientes de alto riesgo es de 23.5%.

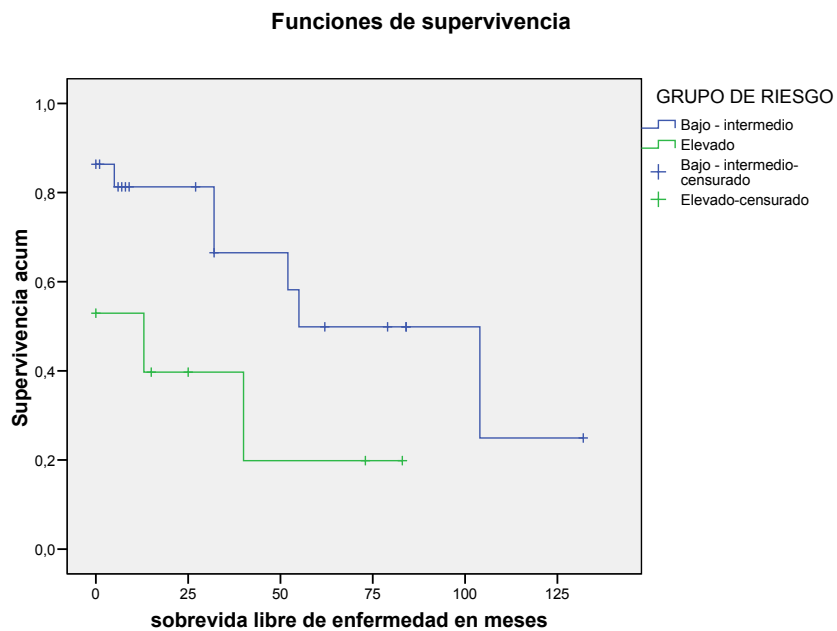
**Tabla 5.7: Número de pacientes según grupos de riesgo**

Grupo de riesgo	Número de pacientes	Porcentaje	Porcentaje válido
Bajo	2	4	5
Intermedio	21	42	52.5
Elevado	17	34	42.5
Datos perdidos	10	20	



p=0.023

**Figura 5.6. Sobrevida global según estratificación de riesgo.**



P=0.036

**Figura 5.7. Sobrevida libre de enfermedad según grupos de riesgo**

## CAPITULO VI

### ANALISIS

Se identificó 56 pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda en el Hospital Rebagliati del año 1996 al 2008. Al ser un estudio retrospectivo, no se logró ubicar 6 historias; se evaluaron 50 historias clínicas, en algunos de estos casos solo se tuvo acceso a parte de la historia clínica, no logrando completar todas las variables de la ficha de recolección de datos, los resultados se registran en base a la información disponible.

La mayoría de pacientes son adultos jóvenes, el 52% tienen entre 16 y 40 años, el 38% entre 41 y 60, solo el 10% son menores de 15 años (figura 5.1, tabla 5.2), esta predominancia durante la edad adulta temprana concuerda con lo descrito en la literatura<sup>4</sup>

De los pacientes en quienes se evaluó el índice de masa corporal al diagnóstico, tuvieron sobrepeso 56% y 6% obesidad (tabla 5.3), Estey et al observaron que los individuos con LPA tenían un índice significativamente mayor de masa corporal que pacientes con LMA no promielocítica. Debido a que el gen RAR está implicado en la regulación de la hematopoyesis y adipogénesis, los factores constitucionales o ambientales que conducen a desregulación de RAR pueden aumentar la adipogénesis y predisponer a su recombinación ilegítima durante la hematopoyesis<sup>4</sup>

95.5% de los pacientes, tuvieron morfología hipergranular (tabla 5.3), 2 pacientes tuvieron morfología hipogranular de los cuales uno falleció tempranamente y el otro falleció 2 años después del diagnóstico. En el libro de clasificación de tumores de la OMS 2001, se reportó que 15-20% de los casos corresponde a la variante microgranular, en el Hospital Edgardo Rebagliati se cuenta únicamente con cariotipo para el estudio citogenético, en algunas ocasiones no se obtiene un adecuado crecimiento celular para evaluar las metafases y tal vez haya casos de leucemia promielocítica, principalmente de tipo microgranular, que hayan escapado a un adecuado diagnóstico. Se ha asociado la morfología microgranular con hiperleucocitosis, Los 2 pacientes de este estudio que tuvieron morfología microgranular fueron de alto riesgo al diagnóstico. Aunque no se ha demostrado que la morfología microgranular sea un factor de riesgo independiente, en nuestros 2 casos el pronóstico ha sido pobre.

De los 50 pacientes evaluados, 34 alcanzaron remisión completa morfológica, hallándose una tasa de Remisión completa de 68%, semejante a lo reportado en ciudades de países en desarrollo como San José, Costa Rica; San Salvador, El Salvador; Ciudad de Guatemala, Guatemala; Tegucigalpa, Honduras; Recife, Brasil; Culiacán México y Managua donde Los índices de remisión completa (RC) fueron del 76.1% en Recife hasta el 41.6% en Tegucigalpa. De la información que se obtuvo de 11 centros brasileños durante 1989 y 2005, las tasas de RC fueron de 20% a 77.0% entre las 11 instituciones.

Nuestra tasa de remisión completa es inferior a la reportada en grandes estudios multicéntricos de países desarrollados que varían entre 87 a 95%(tabla 2.2)<sup>9</sup>.

En nuestro caso la principal causa de falta de remisión completa fue la elevada tasa de mortalidad temprana, así, de los 50 pacientes evaluados, 14 murieron dentro de los primeros 30 días del diagnóstico, teniendo una tasa de mortalidad temprana del 28%, que es más alta que en países desarrollados en los que 3-5% de los pacientes muere tempranamente<sup>4</sup>, En ciudades de países en vías de desarrollo se registran tasas de mortalidad temprana de 23% a 28.4%<sup>4</sup>.

Las causas de mortalidad temprana en nuestro hospital fueron Hemorragia cerebral en 4 pacientes (28%), Hemorragia Pulmonar en 1 paciente (7.1%), Sépsis en 2 pacientes (14.3%), SATRA en 2 pacientes (14.3%), falla multiorgánica en 5 pacientes (37.5%), se observa que una gran proporción de pacientes, fallece por hemorragia severa, por lo que ante la sospecha de un caso de LPA, esta se debe considerar como una verdadera emergencia y manejarla con tratamiento de soporte intenso y ATRA antes de tener la confirmación genética, ya que se ha visto que cuanto más pronto es instaurado el tratamiento con ATRA y terapia de soporte, se revierte el desarrollo de coagulopatía y puede disminuir el riesgo de hemorragias severas que amenacen la vida de los pacientes<sup>4</sup>

Del análisis de 40 pacientes en quienes se supo el riesgo al debut se halló que la mayor proporción de casos de mortalidad temprana (72%) fue de riesgo elevado al diagnóstico (tabla 5.5), la tasa de mortalidad temprana en los pacientes de alto riesgo fue de 47%, por lo que las medidas de soporte deben ser incluso más agresivas en pacientes con hiperleucocitosis.

En este estudio se observó que el tiempo promedio entre el ingreso al hospital y el inicio del tratamiento fue de 3.8 días, tiempo que para este tipo de Leucemia que implica mucho riesgo de mortalidad temprana, es prolongado, es necesario continuar en el esfuerzo y organización para brindar un adecuado tratamiento, lo antes posible.

50 % de los pacientes evaluados tuvieron hemorragia mayor al diagnóstico, 37.5% de los pacientes evaluados tuvieron CID y 17.5% sospecha de CID (tabla 5.3), se observa que gran proporción de los pacientes presentan alteraciones de la hemostasia por lo que, según lo establecido, el tratamiento de la coagulopatía debe basarse en transfusión liberal de plasma fresco congelado, fibrinógeno o ambos así como un agresivo soporte con plaquetas, para mantener el nivel de fibrinógeno encima de 1.5 g/ dl (150 mg/dL), el recuento de plaquetas encima de 30 a 50 x 10<sup>9</sup>/L, hasta la desaparición de todos los signos clínicos y laboratoriales de coagulopatía<sup>9</sup>

El síndrome de diferenciación por ATRA se presentó en 19 % de los evaluados (tabla 5.3), el síndrome de ATRA fue también una causa importante de mortalidad temprana, por lo que se debe estar alertas a síntomas tempranos de este síndrome e iniciar tratamiento específico con dexametasona, inmediatamente se evidencie el síntoma más temprano y de no controlarse o exacerbarse este síndrome, suspender temporalmente el tratamiento con ATRA.

Según el número de leucocitos y plaquetas, los pacientes fueron clasificados en 3 grupos de riesgo (tabla 2.1), hallándose que el 52% de los pacientes evaluados fue de riesgo intermedio, 42% de riesgo elevado y solamente 5% de bajo riesgo (tabla 5.6), se comprobó

que las tasas de supervivencia global son significativamente menor en los pacientes de alto riesgo (SG a 7 años de 25.7%), con respecto a los pacientes de riesgo intermedio y bajo (SG a 7 años de 57.1%), (fig g 5.6).

La supervivencia libre de enfermedad es significativamente diferente en el grupo de pacientes de alto riesgo con respecto a los demás pacientes, así, en el grupo de pacientes de riesgo intermedio y bajo, la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue de 80.3%, a los 5 y 7 años de 49.9% (fig g 5.7). En el estudio que analizó los resultados de pacientes incluidos en los estudios de GIMEMA (n = 108) y de PETHEMA (n = 109), la SLE a 4 años fue de 80 – 90% en los pacientes de riesgo intermedio.

El grupo de pacientes de alto riesgo, tuvo una supervivencia libre de enfermedad a los 2 años de 39.7%, a los 5 y 7 años de 19.9% (fig g 5.7), en el estudio de GIMEMA y PETHEMA mencionado en el párrafo anterior, la SLE a 4 años fue de 60-70% en los pacientes de alto riesgo.

En nuestro hospital, la identificación de la lesión genética específica de las células leucémicas a nivel cromosómico se realiza con el uso del cariotipo convencional, teniéndose la dificultad de confirmar el diagnóstico en los casos en que no hay buen crecimiento celular ó las metafases son de mala calidad. Es posible realizar el estudio FISH (Hibridización fluorescente in situ), refiriendo las muestras al Instituto de enfermedades neoplásicas, estudio que tiene la ventaja adicional que no se requieren células en división para el análisis, y permiten que los resultados sean obtenidos en casos con pocas o metafases de mala calidad, o donde el gen de fusión PML-RAR se forma como resultado de cambios complejos en ausencia de la clásica t(15; 17).

No se cuenta con RT-PCR en nuestro hospital, no pudiéndose identificar la unión de RAR - PLZF-11q23, la LPA que involucra a este gen es resistente al Acido trans retinóico, Es necesario implementar técnicas de RT-PCR y FISH en el hospital Rebagliati que permitirían un diagnóstico más temprano, diagnosticar los casos que no se han podido identificar por citogenética convencional e identificar el blanco que serviría para monitorizar la enfermedad.

Se encontró la evaluación de la remisión citogenética al final de la consolidación en 14 casos de los que en 13 se documentó remisión citogenética al final de la consolidación en 1 persistió positiva la citogenética al final de la consolidación, la evaluación morfológica temprana, la valoración molecular y citogenética al final de la inducción tiene poco o nada de valor en la LPA, Los clínicos deben abstenerse de tomar decisiones terapéuticas en base de estos resultados. Así la evaluación de la respuesta citogenética debe esperar hasta después de la terminación de la terapia de la consolidación, momento en que la conducta variará de acuerdo al resultado ya sea para continuar con el mantenimiento si el estudio genético es negativo, ó para realizar terapia de rescate seguido de TMO si el estudio genético es positivo.

La tasa de recaída encontrada en este estudio es de 41.1%, que es coincidente con tasas reportadas en países en vías de desarrollo que van de 5.4 a 42.0%<sup>4</sup>, la incidencia

acumulada de recaída reportada en países desarrollados es de 7 a 29% a los 2 años (Tabla 2.2) <sup>9</sup>.

Con respecto a Leucemia promielocítica secundaria en este estudio se halló que un paciente tuvo antecedente de Ca de tiroides, se reporta que la LPA se desarrolla generalmente pronto (< 3 años) después del tratamiento de una neoplasia primaria con las drogas dirigidas a topoisomerasa II (antraciclinas o mitoxantrona, y menos a menudo VP16)<sup>9</sup>. El carcinoma de mama es el tumor primario más frecuente, seguido por los linfomas, mientras que otros tipos de tumor fueron encontrados con una incidencia más baja.

4 pacientes recibieron trasplante de médula ósea, 1 falleció por recaída medular y en SNC y 3 permanecen libres de enfermedad. La alta tasa de la curación obtenida usando ATRA más quimioterapia indica que no hay papel del HSCT para los pacientes que están en primera remisión molecular al final de la consolidación. Para la pequeña fracción de pacientes con enfermedad mínima residual persistente en este punto, dado el pronóstico pobre de este subconjunto de pacientes, nuevos esquemas que incluyen ATO, seguido por HSCT deben ser considerados

La supervivencia global a los 2 años fue de 67%, a los 5 años de 58.7% y a los 11 años de 46.5% (fig 5.3), siendo menor a la reportada en países desarrollados que va del 69% al 88% a los 2 años (Tabla 2.2) <sup>9</sup>, en niños se reportó sobrevividas globales de 87 a 90% a los 5 años (Tabla 2.4).

Aunque no es estadísticamente significativo se observa que la curva de supervivencia en nuestro hospital muestra tendencia a mejorar en los últimos 5 años (Fig 5.4), Esta tendencia se debe principalmente a la menor mortalidad precoz que se observa en los últimos años (tabla 5.6) probablemente debido a que ha mejorado la prontitud en el manejo integral de esta entidad así como se ha optimizado el tratamiento de soporte.

La supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue de 59.7 %, a los 5 de 37.3% y a los 11 años de 25.4 % (fig 5.5). En países desarrollados, se reportó sobrevividas libres de enfermedad de 78 a 82% a los 5 años en niños (Tabla 2.4) y de 59 a 79% a los 6 años en pacientes mayores de 60 años (tabla 2.3).



## CAPITULO VII

### CONCLUSIONES

1. Se identificó 56 pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda en el Hospital Rebagliati del año 1996 al 2008.
2. La mayoría de pacientes son adultos jóvenes, el 52% tienen entre 16 y 40 años, el 38% entre 41 y 60, solo el 10% son menores de 15 años.
3. De los pacientes en quienes se evaluó el índice de masa corporal al diagnóstico, tuvieron sobrepeso 56% y 6% obesidad.
4. 95.5% de los pacientes, tuvieron morfología hipergranular (tabla 5.3), 2 pacientes tuvieron morfología hipogranular.
5. Se halló una tasa de Remisión completa de 68%
6. La principal causa de falta de remisión completa fue la elevada tasa de mortalidad temprana.
7. La tasa de mortalidad temprana fue del 28%.
8. la tasa de mortalidad temprana en el grupo de alto riesgo fue de 47 %.
9. Las causas de mortalidad temprana en nuestro hospital fueron Hemorragia cerebral en 4 pacientes (28%), Hemorragia Pulmonar en 1 paciente (7.1%), Sépsis en 2 pacientes (14.3%), SATRA en 2 pacientes (14.3%), falla multiorgánica en 5 pacientes (37.5%).
10. El tiempo promedio entre el ingreso al hospital y el inicio del tratamiento fue de 3.8 días.
11. 50 % de los pacientes evaluados tuvieron hemorragia mayor al diagnóstico
12. 37.5% de los pacientes evaluados tuvieron CID y 17.5% sospecha de CID.
13. El síndrome de diferenciación por ATRA se presentó en 19 % de los evaluados.
14. 52% de los pacientes evaluados fue de riesgo intermedio, 42% de riesgo elevado y solamente 5% de bajo riesgo.
15. La tasas de sobrevida son significativamente menor en los pacientes de alto riesgo (SG a 7 años de 25.7%) con respecto a los pacientes de riesgo intermedio y bajo (SG a 7 años 57.1%).

16. La sobrevida libre de enfermedad es significativamente menor en los pacientes de alto riesgo (SLE a 2 años 39.73%, a 5 y 7 años 19.9%), con respecto a los pacientes de riesgo intermedio y bajo (SLE a 2 años 80.3%, a 5 y 7 años 49.9%)
17. En nuestro hospital, la identificación de la lesión genética específica de las células leucémicas a nivel cromosómico se realiza con el uso del cariotipo convencional.
18. La tasa de recaída encontrada en este estudio es de 41.1%
19. La supervivencia global a los 2 años fue de 67%, a los 5 años de 58.7% y a los 11 años de 46.5%
20. La supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue de 59.7 %, a los 5 de 37.3% y a los 11 años de 25.4 %.

## CAPITULO VIII

### SUGERENCIAS

1. Continuar la evaluación esta vez de manera prospectiva de los casos de Leucemia Promielocítica en cuanto a sus características clínicas, genéticas, morfológicas y de respuesta al tratamiento en base al riesgo, con la finalidad de ir valorando nuestros protocolos de tratamiento y así mejorar la sobrevida de los pacientes.
2. Ante la sospecha de Leucemia Promielocítica, en base a criterios morfológicos, se debe considerar el caso como una emergencia e iniciar el tratamiento de soporte y ATRA lo antes posible, antes que se tenga la confirmación genética, con la finalidad de revertir el desarrollo de coagulopatía y disminuir el riesgo de hemorragias severas que amenacen la vida de los pacientes. El tratamiento de soporte debe ser aún más agresivo en pacientes con hiperleucocitosis
3. El síndrome de ATRA es también una causa importante de morbi - mortalidad. Por lo que se debe estar alertas a síntomas tempranos de este síndrome e iniciar tratamiento específico inmediatamente se evidencie el síntoma más temprano.
4. En los casos en los que teniendo una morfología sospechosa, no se logra confirmar el diagnóstico por citogenética convencional, necesariamente se debe realizar FISH derivando las muestras al Instituto de enfermedades neoplásicas, se espera que pronto se implemente esta importante técnica en el Hospital Rebagliati, así como la técnica RT PCR.
5. Implementar el inmunoensayo anti-PML, Los resultados de este análisis de inmunofluorescencia se pueden alcanzar rápidamente, hasta en 2 horas. A la luz de su razón costo beneficio muy conveniente, este análisis es muy recomendable para confirmar rápidamente el diagnóstico de APL.
6. La evaluación de la respuesta citogenética antes de finalizada la consolidación no debe hacer variar la conducta.
7. Al término de la terapia de consolidación se debe evaluar la respuesta genética, si es negativa se continuará con el mantenimiento, si persiste la alteración genética se dará tratamiento de rescate seguido de trasplante de médula ósea.
8. Para la pequeña fracción de pacientes con enfermedad residual persistente al final del tratamiento de consolidación ó para los casos de recaída, nuevos esquemas que incluyen ATO, seguido por HSCT deben ser considerados.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

---

- <sup>1</sup> Francesco Lo-Coco and Emanuele Ammatuna. The Biology of Acute Promyelocytic Leukemia and Its Impact on Diagnosis and Treatment. ASH Education program book. 2006; 156 -160
- <sup>2</sup> Avvisati G, Petti MC, 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 the GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow-up. *Blood*. 2002;100:3141–3146
- <sup>3</sup> Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988;72:567–572
- <sup>4</sup> *Raul C. Ribeiro and Eduardo Rego* Management of APL in Developing Countries: Epidemiology, Challenges and Opportunities for International Collaboration. ASH Education program book. 2006; 162 -167
- <sup>5</sup> Otero JC, Santillana S, Fereyros G. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;88:377
- <sup>6</sup> RD. Bruning. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, acute myeloid leukaemia, World Health Organization classification of tumours 2001.
- <sup>7</sup> 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: 1247-1253.
- <sup>8</sup> Laura Losa, Nuria Sabaté. Leucemia promielocítica aguda. <http://www.academia.cat/societats/farmcl/formacio/casclin/any0506/c180406.pdf>
- <sup>9</sup> *Miguel A. Sanz* Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia ASH Education program book. 2006; 147 -154
- <sup>10</sup> Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz MA et al. A randomized comparison of 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
- <sup>11</sup> Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:5328–5335
- <sup>12</sup> Raúl Carrillo-Esper,\* Roberto Carvajal-Ramos,\*\* Vladimir Contreras-Domínguez,\*\* César Hernández-Aguilar,\*\* Lorena Romano-Estrada,\*\* Carlos Melo-Martínez\*\* Síndrome del ácido transretinoico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Méx* Vol.140 No. 5, 2004; 547 – 551.

---

<sup>13</sup> Douer D. ATO: the forefront of APL treatment? *Blood*. 2006;107:2588–2589.

<sup>14</sup> Aoki N, Haseawa H: On the revised form of the confirmatory tests in diagnosis criteria for DIC. In: *Annual Reports of the Research Committee on Coagulation Disorder*. Aoki (Ed) Tokyo, Ministry of Health and Welfare of Japan, 1988, pp 37-41

<sup>15</sup> Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-transretinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004;103:1237-1243.

<sup>16</sup> Dr. Porfirio Hernández Ramírez,1 Dra. Gisela Martínez Antuña,1 Dr. Edgardo Espinosa Martínez,1 Dr. Rafael Losada Buchillón,1 Dr. Alejandro González Otero,1 Dr. Sergio Machín García,1 Dra. Elvira Dorticós Balea,1 Dra. María Teresa Milanés Roldán,1 Lic. Niubis Cayado,1 Lic. Anissa Gramatges Ortiz,1 Lic. Jenny Bravo Regueiro1 y Dr. José Carnot Uría. Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido transretinoico y quimioterapia intensiva. Evolución clínica y molecular. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* v.18 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 2002.

<sup>17</sup> Jane L. Liesveld, Marshall A. Lichtman. *Acute myelogenous leukemia*. Williams Hematology seventh edition, 2006; 1192-1193

18. Martin S. Tallman and Jessica Altman. Curative Strategies in Acute Promyelocitic Leukemia, ASH Education program book. 2008; 391 -397

---

## CAPITULO IX

### ANEXOS

#### Definición de términos:

- Grupo de riesgo de recaída: Según el número de leucocitos y plaquetas al diagnóstico, los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo<sup>7</sup>:

	Leucocitos	Plaquetas
Bajo riesgo	Menos de $10 \times 10^9/L$	Más de $40 \times 10^9/L$
Riesgo intermedio	Menos de $10 \times 10^9/L$	Menos de $40 \times 10^9/L$
Riesgo elevado	Iguala o más de $10 \times 10^9/L$	

- Tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta el inicio de tratamiento específico: Tiempo en días que transcurrió desde el ingreso al hospital hasta el inicio de quimioterapia y/o ATRA
- Mortalidad temprana: muerte que ocurrió durante los primeros 30 días del diagnóstico
- Síndrome de ácido retinoico (SAR):
  - ❖ Presente: Cuando durante el tratamiento con ATRA y en ausencia de otras causas se haya presentado por lo menos tres de los siguientes signos: fiebre de causa inexplicable, distrés respiratorio, infiltrados pulmonares intersticiales, derrame pleural o pericárdico, aumento inexplicable de peso o edema de miembros inferiores, hipotensión e insuficiencia renal.
  - ❖ Indeterminado: Cuando el paciente haya presentado 1 ó 2 de los signos mencionados en ausencia de otras causas
  - ❖ Ausente: Cuando el paciente no haya presentado ningún signo de los mencionados.
- Coagulación intravascular diseminada: Alteración fisiopatológica sistémica, trombohemorrágica, que ocurre por activación del sistema procoagulante y del sistema fibrinolítico que desborda los mecanismos de autocontrol, conduciendo a un daño orgánico múltiple o falla multisistémica. El mecanismo de coagulación activado desencadena la formación de fibrina, con oclusión trombótica de vasos de mediano y pequeño calibre, comprometiendo un adecuado aporte de sangre a los diferentes órganos vitales, que unido a alteraciones metabólicas y hemodinámicas contribuye a la falla multiorgánica. Se acompaña también de depleción plaquetaria y de factores de coagulación los cuales sumados a una alteración de la fibrinólisis inducen un sangrado severo, los criterios empleados para establecer su presencia se encuentran en la sección de operacionalización de variables.

- 
- **Recaída de enfermedad:** Evidencia de recaída de enfermedad según informe de mielograma, reaparición de t(15:17) en citogenética ó recaída en SNC, después de un periodo de haber permanecido en remisión completa.
  - **Remisión completa después de la inducción:** Cuando en la evaluación luego del tratamiento de inducción se haya evidenciado ausencia de LPA: No requerimiento transfusional, morfología de la medula ósea descrita como en remisión y/o resultado de cariotipo negativo a t(15,17).
  - **Remisión citogenética al final de la consolidación:** Cuando la evaluación citogenética al final de la consolidación haya sido negativa a t(15,17)
  - **Supervivencia global (SG):** Tiempo comprendido entre la fecha del diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.
  - **La supervivencia libre de enfermedad (SLE):** Tiempo comprendido entre la fecha de la RC hasta la recaída o muerte.
  - **Índice de Masa Corporal (IMC):** índice que determina la cantidad de kilogramos por superficie corporal que posee una persona.

### Ficha de recolección de datos

Nombre:  
Número de seguro:

1. Edad
  - ≤15 años        ()
  - 16 -40         ()
  - 41 – 60        ()
  - 61-70         ()
2. Sexo: M ()        F()
3. Procedencia:.....
4. Índice de Masa Corporal
  - 18.5 ó menos    ()
  - 18.6 a 24.9     ()
  - 25 a 34.9       ()
  - 35 ó más        ()
5. Fecha de diagnóstico:.....
6. Hemorragia
  - Intracraneal    ()
  - Pulmonar        ()
  - Hemoptisis     ()
  - Hematuria       ()
  - H. vaginal       ()
  - HGI.             ()
  - Equim, peteq    ()
  - Otras.           () .....

7. Grupo de riesgo de recaída

Riesgo	leucocitos	plaquetas
Bajo        ( <input type="checkbox"/> )	< 10 x 10 <sup>9</sup> /L	> 40 x 10 <sup>9</sup> /L
Intermedio ( <input type="checkbox"/> )	< 10 x 10 <sup>9</sup> /L	< 40 x 10 <sup>9</sup> /L
Elevado    ( <input type="checkbox"/> )	≥ a 10 x 10 <sup>9</sup> /L	

8. Subtipo morfológico
  - Hipergranular        ()
  - Hípogranular         ()
9. Síndrome de ácido retinoico (SAR)
  - fiebre de causa inexplicable        ()
  - distres respiratorio                    ()
  - infiltrados pulmonares intersticiales ()
  - derrame pleural                         ()
  - derrame pericárdico                    ()
  - aumento inexplicable de peso        ()
  - edema de miembros inferiores        ()
  - hipotensión                                ()
  - insuficiencia renal.                      ()
  - Presente (al menos 3 de los signos)    ()
  - Indeterminado (1 ó 2 de los signos)    ()
  - Ausente (ningún signo)                  ()

10. Tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta el inicio de tratamiento específico.... días.

11. Coagulación intravascular diseminada

		Puntuación
Productos de degradación de fibrinógeno (PDF µgr/ml). ó Dimero D	10-20	1
	20-40	2
	>40	3
		ó
	> al vn y < que 1,5 vmvn.	1
	de 1.5 a < 2 vmvn	2
	normal	3
	≥ 2 vmvn	
Fibrinogeno (gr/l).	1,00-1,50	1
	< 1.00	2
Razón de tiempo de protrombina*	1,25-1,66	1
	> 1,67	2
Falla orgánica por trombosis	(+)	1

Abreviaciones: vmvn (veces el máximo valor normal), vn (valor normal)

\*Razón de tiempo de protrombina (TP): TP enfermo/ el promedio del valor normal del TP

≥ 4: CID                                    ()

3: sospecha de CID                    ()

≤ 2: baja probabilidad de CID        ()

Si en la historia clínica no se contara con los PDF ó dímero D, se considerará:

≥ 3: CID                                    ()

2: sospecha de CID                    ()

1: baja probabilidad de CID        ()

12. Remisión completa después de inducción

Remisión completa                    ()

No remisión                              ()

13. Remisión citogenética al final de la consolidación

Remisión completa                    ()

No remisión                              ()

14. Fecha de remisión completa:.....

15. Causas de mortalidad temprana

Hemorragia cerebral                  ()

Hemorragia pulmonar                ()

Otras hemorragias                    ()

Infección                                 ()

Hemorragia e infección              ()

Síndrome de Acido Retinoico        ()

Otras causas                            ()

16. Recaída de enfermedad

Medular        ()        SNC        ()

17. Fecha de recaída:.....

18. Fecha de muerte.....



19. Fecha de último control en HC: