

Leucemia promielocítica en Cuba: 30 años haciendo historia

Promyelocytic leukemia in Cuba: 30 years making history

Carlos Ramón Hernández Padrón^{1*}: <http://orcid.org/0000-0002-7625-1864>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@ifomed.sld.cu

Recibido: 02/06/2021

Aceptado: 25/06/2021

Para los hematólogos que peinan canas y tienen más de 30 años en el ejercicio de la hematología, enfrentarse a un paciente con el diagnóstico de leucemia promielocítica (LPM), antes del año 1991, llevaba implícito estar ante un enfermo, con elevado riesgo de morir en los primeros días después del diagnóstico o en los primeros días de iniciado el tratamiento; y aquellos que sobrevivían esa etapa, tenían muy pocas probabilidades de sobrevivida superior a un año.

Recientemente, aprovechando las facilidades que brindan las redes sociales, se realizó una consulta con los colegas de todas las provincias, para conocer cuántos pacientes diagnosticados y tratados antes del año 1991 habían sobrevivido a la enfermedad. Solo tres provincias respondieron afirmativamente, y entre todas no llegaron a cinco los pacientes recuperados.

Desde el año 1988, la comunidad médica mundial, conocía de los resultados de un grupo de investigadores del Instituto de Hematología de Shanghai, China, que habían logrado un alto porcentaje de remisiones hematológicas (RH) en pacientes con LPM tratados con ácido trans-retinoico (ATRA, del inglés *all trans-retinoic acid*),

medicamento que por diferentes vías provoca la maduración de los promielocitos leucémicos.⁽¹⁾

Solo tres años después, en 1991, gracias a la amable colaboración del doctor *Z.Y. Wang* del Instituto de Hematología de Shanghai, Cuba incorporó estos adelantos en el tratamiento de la LPM, y junto con China, Francia y los Estados Unidos de América, estuvo entre los cuatro países pioneros a nivel mundial en utilizar el ATRA en el tratamiento de la LPM como droga de primera línea para lograr la RH de la enfermedad.⁽²⁾

Desde el mismo año 1991, y bajo la asesoría del profesor *DrCs. Porfirio Hernández Ramírez*, se introdujo el ATRA en el tratamiento de la LPM. Se confeccionó el primer protocolo de tratamiento que recibió el nombre de LPM-91, en el que se administró el ATRA en dosis de 50 mg/m²/día hasta lograr la RH. Se mantuvo el ATRA durante 1-3 meses asociado con microdosis de arabinósido de citosina o interferón alfa, y posteriormente como mantenimiento se hizo un tratamiento rotatorio con tres combinaciones poliquimioterapéuticas diferentes. Con este protocolo se trataron 25 pacientes de ambos sexos, siete niños y 18 adultos, con una mediana de edad de 25 años (rango 6-60 años). Ocho pacientes sufrieron recaída. La sobrevida total a los 3 años fue del 41 %.⁽²⁾

En el año 1993, se confeccionó un nuevo protocolo de tratamiento, al que se le denominó LPM-93, se trataron 49 pacientes con ATRA(45-50 mg/m²/día, en los niños se administró a 25 mg/m²/día) durante la inducción. Después se hizo la consolidación con rubidomicina y arabinósido de citosina, seguida de un mantenimiento durante 30 meses con mercaptopurina y metotrexate. Cuarenta y tres pacientes lograron RH con una sobrevida global, a los 5 años fue de 65 ± 8 %.⁽³⁾

Un gran avance en el diagnóstico y manejo de la enfermedad fue la introducción, en el propio año 1993, de la técnica para la determinación del gen quimérico PML/rara mediante la RT-PCR, con la determinación de este gen se pudo tener la seguridad no solo de la RH y citogenética de la enfermedad, sino que se pudo determinar la remisión de la enfermedad a nivel molecular.⁽⁴⁾

Es pertinente señalar que, a partir de la introducción del ATRA en la terapéutica de la LPM, se coordinó con todos los servicios de hematología del país para que todos los casos diagnosticados con esta variedad de leucemia fueran remitidos al Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) y así todos los pacientes se beneficiaran con los adelantos en el diagnóstico y con el novedoso tratamiento inductor de la maduración celular. Con posterioridad, a medida que más especialistas habían adquirido experiencia en el manejo de la enfermedad con el ATRA, se fue descentralizando el tratamiento, y así los pacientes pudieron comenzar a tratarse en sus provincias de residencia.

En el año 1997, investigadores chinos demostraron los efectos antileucémicos del trióxido de arsénico (TOA) en el tratamiento de la LPM en recaída, con el que se puede lograr una nueva remisión completa en aproximadamente 80 % de los casos.⁽⁵⁾

En el año 2001, 10 pacientes (6 adultos y 4 niños) que presentaban recaída, fueron tratados con TOA en el IHI. Todos habían sido tratados previamente con los protocolos que incluían el ATRA y todos habían alcanzado la remisión hematológica y molecular. Se utilizó el TOA (bulbos de 10 mg) producido en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM, La Habana) registrado con el nombre ARSENIN. La dosis de TOA fue de 0,15 mg/m²/día con una dosis tope de 10 mg/día.⁽⁶⁾

De los 10 pacientes, cinco (tres adultos y dos niños) estaban en recaída hematológica y molecular y el resto solamente en recaída molecular. Dos de los casos en recaída hematológica tuvieron muerte temprana a los seis y 13 días de iniciado el TOA, respectivamente. Los otros tres (60 %) obtuvieron nueva RH en un promedio de 47 días (rango 38-63 días). Tanto en estos últimos casos como en los cinco que tenían solo recaída molecular se pudo conseguir una nueva remisión molecular, lo cual representó 80 % del total. Después de dos años de evolución, de los 8 pacientes en que se logró una nueva remisión molecular, solamente 3 (37,5 %) se mantuvieron vivos y en remisión completa.⁽⁶⁾

Con la asociación de una antraciclina al ATRA en la fase de inducción, en el año 2003, se confeccionó el protocolo LPM-03 en el que después de lograr la RH se hace una consolidación con tres ciclos de poliquimioterapia más ATRA. Posteriormente una fase de mantenimiento durante 24 meses con mercaptopurina y metotrexate; y refuerzos trimestrales con ATRA. Con la asociación de ATRA y rubidomicina se consiguió 96 % de RH que fue superior al 84 % y 88 % obtenidos con los protocolos previos empleados. La supervivencia global a los cinco años fue de 83 %, 100 % en los niños y 79 % en los adultos.⁽⁷⁾

No obstante, los magníficos resultados obtenidos con el protocolo LPM-03, en el año 2008, se introdujo el TOA como droga de primera línea en el tratamiento al inicio de la enfermedad para lo cual se confeccionó el protocolo LPM-TOA, con dicho protocolo se han tratado en el IHI alrededor de 100 pacientes, niños y adultos, en los que se ha logrado una sobrevida a los cinco años en más del 90 % de los enfermos.⁽⁸⁾ Solo cinco pacientes han presentado algún tipo de recaída y de ellos en cuatro se ha logrado una nueva RH. No se han encontrado secuelas inmediatas, mediatas ni tardías al uso del TOA.^(9,10)

Cuba fue uno de los países pioneros a nivel mundial en la introducción del TOA como droga de primera línea de tratamiento en la LPM, y con los resultados alcanzados en los últimos 30 años, se pone al nivel de los países más desarrollados y a la cabeza de los países latinoamericanos en el manejo de la LPM.

Referencias bibliográficas

1. Huang M, Ye Y, Chen S, Chai J, Lu J, Zhao L, et al. Use of All-Trans Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood*. 1988;72(2):567-72.
2. Hernández P, Carnot J, Dorticós E, Espinosa E, González A, Hernández G et al. Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido retinoico. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 1995;11(1):33-45.
3. Hernández P, Martínez G, Losada R, Machín S, Cayado N, Gramatges A. Cuban experience in the treatment of acute promyelocytic leukemia with ALL transretinoic acid followed by intensive chemotherapy. *Haematologica*. 2002 Mar;87(3):ELT14.

4. Martínez G, Cayado N, Muñiz A, Espinosa E, Dorticós E, González A et al. Diagnóstico molecular de la leucemia aguda promielocítica: Resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2000;16(2):125-31.
5. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY, et al. Use of Arsenic Trioxide (As₂O₃) in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL): II. Clinical Efficacy and Pharmacokinetics in Relapsed Patients. Blood. 1997;89(9):3354-60.
6. Hernández C, Machín S, Gómez M, Ramón L, Losada R, Agramonte O, et al. Uso del trióxido de arsénico (Arsenin ®) en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2007 Abr [acceso 23/06/2021]; 23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100009&lng=es
7. Hernández-Padrón C; Machín-García S; Quintero-Sierra Y; Agramonte M; Macias-Pérez, et al. Leucemia promielocítica: comparación de dos protocolos de tratamiento. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [acceso 23/06/2021];33(S1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/677>
8. Hernández Padrón C, Dorticós Balea E, Machín García S, Menéndez Veitía A, González Otero A, Avila Cabrera O et al. Leucemia promielocítica de reciente diagnóstico. Tratamiento con trióxido de arsénico de producción nacional. (ARSENIN®). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30(4):346-59.
9. Hernández Padrón C, Domingos LembeMangovo F, Benavides Pérez Y, Echavarría Pouimiró S, Quintero Sierra Y et al. Evaluación cardiovascular en pacientes con leucemia promielocítica tratados con el protocolo LPM-TOA. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2021;37(1):e1249
10. Hernández Padrón C, González Rivero M, Quintero Sierra Y, Concepción Fernández Y, Romero González A. Evaluación hepática en pacientes con leucemia promielocítica tratados con el protocolo LPM-TOA. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2021;37(3):e1505

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.