

Resultados del tratamiento combinado con ácido retinoico y quimioterapia en la leucemia promielocítica aguda

González-Betancourt A¹, Hernández-Cruz C², Cepero-Llauger K², Muñio-Perurena JE², Carnot-Uria J².

¹ Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos, Cuba; ² Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

Email: annalia.gonzalez@gal.sld.cu

RESUMEN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) se encuentra entre el 5 y 20 % de los casos de leucemias mieloides agudas la cual representa una urgencia médica por las complicaciones que presenta, pero desde el advenimiento del tratamiento con ácido trans-retinóico, se ha logrado mejorar el pronóstico de estos pacientes. Con el objetivo de evaluar los resultados obtenidos en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda empleando el ácido retinoico más quimioterapia en el Hospital Hermanos Ameijeiras se realizó un estudio descriptivo retrospectivo desde el año 1994 hasta mayo de 2015. Se halló un predominio del sexo masculino con mayor cantidad de casos con edad entre 15 y 40 años (55,6 %) y con subtipo morfológico hipergranular. Según el riesgo se observó que prevaleció el riesgo bajo para un 38,9 %, seguido riesgo alto, para un 33,3%, y el resto fue riesgo intermedio por un 27,8 %. El total de pacientes (26) que culminan la inducción logran la remisión completa de la enfermedad, con una media de 43 días. Las principales causas de muerte fueron: hemorragia cerebral, sepsis respiratoria y síndrome de diferenciación; el estatus al momento de fallecimiento que prevaleció fue durante la inducción. Sólo recayó un 15,3 % del total de los pacientes. La supervivencia global a los 4 años fue de un 53,9 % y de acuerdo a los riesgos se apreció que el grupo de riesgo bajo fue el que prevaleció para 76,2 %. La supervivencia libre de enfermedad observada a los 2 años resultó de un 81,8 %.

El tratamiento con ácido retinoico en combinación con quimioterapia ofrece resultados satisfactorios en el control de la enfermedad para aquellos pacientes con leucemia promielocítica.



Palabras clave: leucemia promielocítica aguda, tretinoína, arsénico, terapia combinada.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias mieloides agudas (LMA) constituyen una de las enfermedades más devastadoras de cuantas puedan azotar a la especie humana, abarca todo un heterogéneo espectro de enfermedades de naturaleza maligna y clonal que se caracterizan por la proliferación descontrolada de los precursores mieloides, que ocasionan significativa afectación de la hematopoyesis, y produce profunda afectación de la función medular e insuficiencia orgánica diversa en el resto de la economía.

Las LMA representan hasta el 80 % del total de las leucemias agudas que afectan a los adultos y se ha comprobado que constituyen enfermedades que padecen mayormente personas de la tercera edad. Por ejemplo, en los Estados Unidos, la edad media de presentación de la enfermedad es de 66 años, con una incidencia de 1,0 casos por cada 100 000 habitantes para los menores de 40 años, en franco contraste con la encontrada para los mayores de esta edad, que resulta mayor de 15 casos por cada 100 000 habitantes.

En Cuba según el anuario estadístico de salud de 2009, las muertes por tumores malignos ocupan el segundo lugar, y las disfunciones por leucemias registran una tasa de 4,7 por cada 100 000 habitantes.

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una variante biológica y clínicamente distinta de las LMA. La LPA se designó como LMA-M3 según la Clasificación Franco-Americano-Británica (FAB) y actualmente está denominada como la leucemia promielocítica aguda con t (15; 17) (q22; q12), PML- RAR α en el sistema de clasificación de la OMS.

La LPA se encuentra entre el 5 - 20 por ciento de los casos de LMA, reportándose aproximadamente 600 a 800 casos nuevos por año en los Estados Unidos.

Sin tratamiento, la LPA se comporta como una enfermedad fulminante, representando una emergencia médica, con alta tasa de mortalidad y supervivencia media de menos de un mes. Por ello es necesario iniciar el tratamiento sin demora, tan pronto como se sospecha el diagnóstico. Con la terapia moderna, y en especial en aquellos casos menores de 60 años de edad, se logran altas tasas de remisión y eventualmente de curación de la enfermedad.

Teniendo en cuenta el número de pacientes con LPA atendidos en nuestro servicio, se decidió realizar el presente trabajo, con el propósito de evaluar los resultados obtenidos en el tratamiento de esta leucemia con ácido trans-retinoico (ATRA) en el “Hospital Hermanos Ameijeiras” y de esta manera dar a conocer la experiencia acumulada en dicho centro.

OBJETIVOS

General: Evaluar los resultados obtenidos en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda empleando ácido retinoico más quimioterapia en el “Hospital Hermanos Ameijeiras”.

Específicos:

1. Caracterizar a los pacientes según edad, sexo, subtipo morfológico y distintos tipos de riesgo al debut de la enfermedad.
2. Identificar los pacientes que lograron la remisión completa al concluir la inducción y la cantidad de días en que se alcanza.
3. Identificar las causas de muerte y el estatus de la enfermedad al momento del fallecimiento.
4. Estimar la proporción de casos que desarrollaron recaída de la enfermedad.
5. Estimar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) y su relación con los grupos de riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo - retrospectivo.

Universo: Quedó constituido por pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” desde el año 1994 hasta Mayo del 2015.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda que en su tratamiento se incluyó ácido retinoico más quimioterapia
- Pacientes mayores de 15 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes con historias clínicas con datos incompletos.
- Pacientes que hayan iniciado tratamiento fuera de nuestro centro.

Muestra: La muestra quedó constituida por 36 pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica que cumplieron con los criterios antes expuestos en el período de 1994 hasta mayo del 2015.

Los datos necesarios para este estudio fueron tomados de las historias clínicas de los pacientes.

Se realizó una base de datos en programa SPSS versión 21 para el almacenamiento y organización de la información que se obtuvo mediante las plantillas de recolección de datos que se aplicó en la investigación.

Las medidas de resumen que se utilizaron son las frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes. Se aplicó el método de Kaplan Meier para estimar la probabilidad de supervivencia global y libre de recaída en estos pacientes

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, variedad citomorfológica de la leucemia promielocítica aguda, conteo de leucocitos y plaquetas al debut de la enfermedad, respuesta terapéutica a la inducción, días que se alcanza la remisión completa, causa de muerte durante la inducción, recaída de la enfermedad, supervivencia y tratamiento.

RESULTADOS

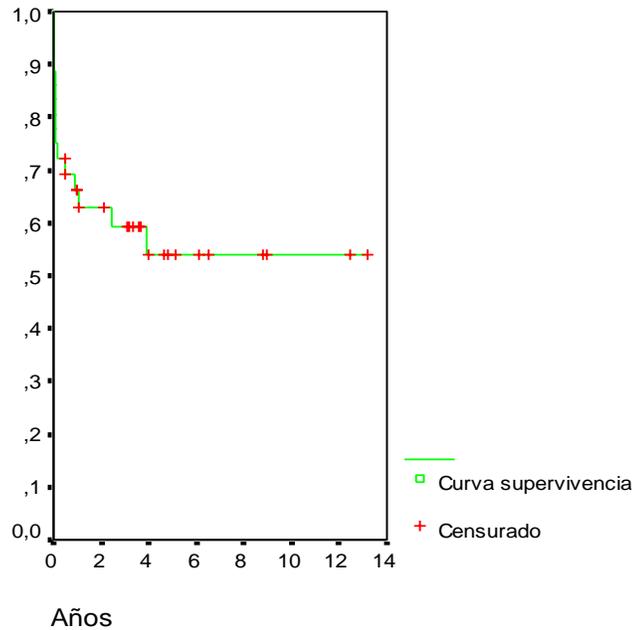
Predominó el sexo masculino con 19 pacientes (52,6 %). El grupo de edad más frecuente fue el de 15-40 años para unos 55,6 %, seguidos de los de 41 a 60 con el 38,9 %.

De acuerdo al subtipo morfológico hubo un predominio del tipo hipergranular para un 66,7 % del total de 36 pacientes; el resto quedó representado por el subtipo hipogranular por un 33,3 %.

El total de pacientes (26) que terminó la inducción logran la remisión completa de la enfermedad para un 100 % de respuestas.

Fallecieron 15 pacientes. Las principales causas de muerte fueron: hemorragia cerebral (5/33,4 %), seguida por la sepsis respiratoria (4/26,6 %); y el síndrome diferenciación (3/20 %). En cuanto al estatus de los pacientes al momento del fallecimiento, se observó que el mayor porcentaje ocurrió durante la inducción, para un 73,4 %. Un 13,3 % falleció en recaída e igual porcentaje en remisión completa.

Se observó que la supervivencia global de la muestra estudiada a los 4 años, resultó de un 53,9 %, situación que permanece estable durante los años posteriores. La supervivencia libre de enfermedad observada a los 2 años resultó de un 81,8 %.



CONCLUSIONES

- El tratamiento con ATRA en combinación con quimioterapia ofrece resultados satisfactorios en el control de la enfermedad para aquellos pacientes con LPA.
- Los pacientes con leucemia promielocítica aguda incluidos en nuestro estudio se caracterizaron por predominio del sexo masculino, edad entre 15-40 años, con subtipo morfológico más frecuente la variante hipergranular y un ligero predominio del grupo de riesgo bajo.
- De los pacientes que logran culminar la inducción se observó que su totalidad logró la remisión completa de la enfermedad, en una media de cuarenta y tres días.
- Las principales causas de muerte fueron la hemorragia cerebral, seguida por la sepsis respiratoria y el síndrome diferenciación; el estatus de la enfermedad al momento del fallecimiento que prevaleció fue durante la inducción.
- Del total de pacientes estudiados que alcanzaron la remisión hematológica solo la minoría de ellos recayó.
- La SLE a los dos años fue de 81,8 % y la SG a los cuatro años resultó del 53,9 %

RECOMENDACIONES

Dadas las actuales evidencias sobre las mejoras en las respuestas alcanzadas con el empleo del trióxido de arsénico (TOA) en combinación con el ATRA, se recomienda realizar investigaciones donde se use esta terapéutica en la LPA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Larson R, Anastasi J, Lowenberg B, Connor R. Molecular biology of acute promyelocytic leukemia [Internet]. 2011. Dec [Cited 2013 Dec 15]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/molecular-biology-of-acute-promyelocytic-leukemia>.
2. Larson R, Anastasi J, Lowenberg B, Connor R. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute promyelocytic leukemia in adults [Internet] 2011. [Cited 2013 Dec 15]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-acute-promyelocytic-leukemia-in-adults>.
3. Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, Brunet S, González J, González M, et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood*. 2011;117: 1799-805.
4. Faderi S, Kantarjian HM. Clinical manifestations and treatment of acute myeloid leukaemia. In: Hoffman R. *Hematology basic principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2013.p. 877-9.
5. Leucemia promielocítica aguda. *Hematología*. [Internet] May 2005. [Citado 2013 Dic 15] Disponible en: <http://www.iqb.es/hematologia/monografias/leucemiam3/leucemiam3.htm>