

## Resultados del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda en la provincia de Ciego de Ávila

Núñez-Morales OO<sup>1</sup>, Pérez-Falcón Y<sup>2</sup>  
Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila, Cuba  
Email: [osvaldon@ali.cav.sld.cu](mailto:osvaldon@ali.cav.sld.cu).

### RESUMEN

La leucemia promielocítica (LPM), variedad M<sub>3</sub> de las leucemias mieloides agudas según la clasificación del grupo franco-americano-británico, es sin dudas una de las enfermedades que ha tenido un cambio en cuanto a manejo y sobrevida en los pacientes, se exponen los resultados de la provincia de Ciego de Ávila entre los años 2006 y 2016 en el tratamiento de esta enfermedad, se trataron un total de 12 pacientes de reciente diagnóstico con un rango de edades entre 18 y 49 años, 2 pacientes se trataron con el protocolo LPM-03 Antraciclinas-ATRA y 10 con trióxido de arsénico de producción nacional como primera línea, al diagnóstico 55 % tuvieron una coagulación intravascular diseminada (CID) con *test* de paracoagulación positivo que normalizó como promedio al noveno día, en la inducción fallecieron 2 pacientes para un 16 %, las causas de la muerte fueron uno por sepsis respiratoria, y el otro por hemorragia cerebral. En 3 pacientes se demostró prolongación del segmento Qtc con suspensión temporal y en 1 caso se suspendió el tratamiento con cambio de protocolo por cólicos abdominales, como promedio la remisión se alcanzó a los 43 días, de los 12 pacientes 10 alcanzaron la remisión hematológica 83 % y la sobrevida global es de un 75 %.

**Palabras clave:** leucemia promielocítica aguda/tratamiento, leucemia mieloide aguda/clasificación, coagulación intravascular diseminada/complicaciones.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica (LPM), variedad M<sub>3</sub> de las leucemias mieloides agudas según la clasificación del grupo franco-americano-británico es sin dudas una de las enfermedades que ha tenido un cambio en cuanto a manejo y sobrevida en estos pacientes, en los últimos años se han realizado diferentes estudios que han permitido profundizar los conocimientos acerca de esta entidad bien definida por sus peculiaridades clínicas, citológicas, inmunofenotípicas y citogenética, esta variedad de leucemia pasó de ser una de las leucemias agudas más agresivas y de peor pronóstico por su alta mortalidad a ser la leucemia mieloides de más fácil manejo y de mayor porcentaje de curación al lograrse, en un período relativamente corto, la remisión hematológica y molecular de los enfermos, todo ello gracias a la introducción de las técnicas de biología molecular y de terapias novedosas, como los inductores de la diferenciación-maduración y de la apoptosis celular. Esta variedad se caracteriza por la presencia de promielocitos atípicos en sangre y en médula, junto a leucopenia, coagulopatía de consumo, fenotipo inmunológico peculiar y una alteración citogenética específica la t(15/17), con su contrapartida molecular el gen híbrido PML/RARA $\alpha$  de la fusión del gen PML del cromosoma 15 y el gen RARA del cromosoma 17.<sup>1</sup>

Tanto el ácido trans retinoico (ATRA) como el trióxido de arsénico (TOA) son inductores de la maduración celular al degradar la proteína de fusión PML/RAR $\alpha$ , pero el TOA además muestra una importante actividad a nivel celular que a través de varios mecanismos influye en las vías de transducción de señales y produce gran cantidad de efectos celulares que provocan la apoptosis, la inhibición del crecimiento celular e inhibición de la angiogénesis, se ha señalado la participación del TOA en la completa erradicación de las células iniciadoras de la leucemia en la LPM.<sup>2</sup>

Varios grupos reportan tasa de remisión hematológica entre un 80 y 100 % entre los 28 y 42 días han utilizado el TOA como droga de primera línea en el tratamiento de inducción de la remisión y en la fase de consolidación en pacientes con LPM al inicio de la enfermedad, ya sea como medicamento único, asociado al ATRA, a una antraciclina, a ambos, o junto con anticuerpos

monoclonales.<sup>3</sup> Los autores de este artículo decidieron evaluar los resultado del tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda en el periodo 2006 al 2016 en la provincia de Ciego de Ávila.



## OBJETIVOS

*General:* Evaluar la efectividad del tratamiento de la Leucemia promielocítica aguda en la provincia de Ciego de Ávila en el periodo 2006 al 2016.

*Específicos:*

1. Evaluar la efectividad del trióxido de arsénico de fabricación cubana (Arsenin<sup>®</sup>) como droga de primera línea en el tratamiento de esta enfermedad.
2. Estudiar el comportamiento clínico-hematológico de los enfermos.
3. Identificar las principales reacciones adversas y complicaciones del tratamiento
4. Determinar el tiempo promedio para la remisión hematológica.

## MATERIALES Y MÉTODO

El universo y la muestra quedaron constituidos por todos los pacientes adultos con el diagnóstico de LPM en su forma clásica y la variante microgranular, atendidos en el Hospital General Antonio Luaces Iraola en el periodo comprendido entre Enero 2006 y Enero de 2016. Se evaluaron un total de 12 pacientes en dos pacientes se aplicó en la inducción el protocolo LPM-03 Antraciclina y ATRA y en 10 pacientes el protocolo con trióxido de arsénico de producción nacional como primera línea.

En los casos que recibieron el protocolo con Trióxido de arsénico (TOA) recibieron inducción, consolidación y mantenimiento.

El TOA se administró en una dosis de 0,15 mg/kg/día, dosis máxima 10 mg/día se mantuvo hasta lograr la remisión hematológica completa (RHC).

Para la administración de la antraciclina (rubidomicina) los pacientes se dividieron en dos grupos según el conteo global de leucocitos en el momento del diagnóstico: un grupo de bajo riesgo, que fueron aquellos que tuvieron un conteo leucocitario  $<10 \times 10^9 /L$  y un grupo de alto riesgo que tuvieron  $\geq 10 \times 10^9 /L$  leucocitos. El grupo de riesgo bajo no recibió rubidomicina (RBD) y solo le fue administrada si presentaba una leucocitosis mayor de  $10 \times 10^9 /L$ , mientras que al grupo de riesgo alto se le administró en la dosis de  $45 \text{ mg/m}^2 /\text{día}$  por vía EV sistemáticamente los días 2, 4, 6 y 8. Todos los pacientes recibieron prednisona por vía oral en dosis de  $0.5\text{-}1 \text{ mg/kg/día}$  desde el día 1 al 28 de tratamiento.

Tratamiento de apoyo: Concentrado de plaquetas para mantener el conteo entre  $30 - 50 \times 10^9 /L$  y plasma fresco congelado (PFC) para mantener el fibrinógeno  $> 150 \text{ mg/dL.}$ , concentrado de eritrocitos si hemoglobina menor de  $80 \text{ g/L}$ .

Tratamiento consolidación: *Consolidación*: se extendió por 28 semanas; los pacientes recibieron el TOA a igual dosis que en la inducción y ATRA en dosis de  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ .

TOA:  $0.15 \text{ mg/kg/día}$  (dosis máxima  $10 \text{ mg}$ ) de lunes a viernes semanas 1-4; 9-12; 17-20 y 25-28.

ATRA:  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  semanas: 1-2; 5-6; 9-10; 13-14; 17-18; 21-22 y 25-26.

Mantenimiento: Mercaptopurina (6MP)  $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ , MTX  $15 \text{ mg/m}^2/\text{semanal}$  (oral).

ATRA  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (durante 15 días cada 3 meses)

## RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 12 pacientes adultos, 7 correspondieron al sexo femenino para el 58,3 %. La edad promedio de los enfermos fue de 30,7 años, rango de 18 - 49 años, se trataron 2 con el protocolo LPM-03 Antraciclinas-ATRA y 10 con trióxido de arsénico de producción nacional como primera línea.

En la inducción fallecieron 2 pacientes 16%, las causas fueron 1 sepsis respiratoria y el otro paciente una hemorragia cerebral, uno de los pacientes comenzó la inducción con el protocolo LPM03 y el otro con el Trióxido de arsénico.

Los pacientes según el conteo de leucocitos al diagnóstico, 8 resultaron de bajo riesgo (66,6 %), mientras que los de alto riesgo fueron 4 representaron el 33,3 % del total. Al diagnóstico 55 % tuvieron una coagulación intravascular diseminada (CID) con *test* de paracoagulación positivo que normalizo como promedio al noveno día.

La hepatotoxicidad se presentó en 4 pacientes (33.3 %), solo se manifestó por aumento de las enzimas hepáticas con una media de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en 120 UI y de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) en 72 UI., en 3 pacientes 25 % se demostró prolongación del segmento Qtc con suspensión temporal del tratamiento, en un paciente se suspendió el tratamiento con cambio de protocolo por cólicos abdominales pasándose al protocolo LPM 03, el síndrome de diferenciación celular se presentó en un paciente el cual recibió el tratamiento inicial con el protocolo LPM03.

Como promedio la remisión se alcanzó a los 43 días, de los 12 pacientes 10 alcanzaron la remisión hematológica 83 %, de los que alcanzaron la remisión falleció un paciente por recaída, la sobrevida global es de un 75 %.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos concuerdan con otros estudios en que la incidencia de la LPM se incrementa proporcionalmente con la edad hasta los 55 años (rango 20-50), disminuye después de los 60.

El 55 % de los enfermos presentaron CID en el momento del diagnóstico, resultados similares a los hallados por otros autores se logró la corrección de los trastornos de la hemostasia después de comenzado el tratamiento con el TOA<sup>4</sup>.

La hepatotoxicidad fue el efecto secundario más frecuentes del TOA seguida de la cardiotoxicidad lo cual concuerda con otros autores.

El porcentaje de remisión completa con el TOA Arsenin<sup>®</sup> y el tiempo promedio para alcanzar la remisión es similar al alcanzado por otros autores<sup>5</sup>.

## RECOMENDACIONES

El TOA (Arsenin<sup>®</sup>) producido en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), es una opción eficaz en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández Padrón C. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la leucemia promielocítica aguda en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2014 [citado 12 Ene 2017]; 30 (1):1-3. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubhemimhem/rch-2014/rch141a.pdf>
2. Rao Y, Li R, Zhang D. A drug from poison: how the therapeutic effect of arsenic trioxide on acute promyelocytic leukemia was discovered. Sci China Life Sci. 2013; 56(6):495-502.
3. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. N Engl J Med. 2013; 369(2):111-21.
4. Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. Am J Hematol. 2012 Jun;87(6):596-603.
5. Hernández Padrón C. Tratamiento de la leucemia promielocítica con trióxido arsénico y ácido trans retinoico Rev Cubana Hemato Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 1 Mar 2017]; 33(1):[aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/568>