

Leucemia promielocítica aguda en México. ¿Quo Vadis?

La leucemia promielocítica aguda se origina la mayor parte de las veces por la translocación t(15;17) del gen RARA, lo que origina la proteína de fusión PML-RARA, es decir, el receptor alfa del ácido retinoico, mismo que está funcionalmente alterado y que tiene una importancia decisiva en el desarrollo de esta malignidad hematológica. El evento genético referido conduce a dos situaciones que confieren una ventaja proliferativa a las células leucémicas resultantes que, además de bloquear la diferenciación y maduración normal de los progenitores mieloides en la médula ósea, dota de capacidad de autorenovación al clón leucémico.¹

La aplicación de las propiedades terapéuticas del ácido transretinoico (ATRA) en esta leucemia, a partir de 1985, resultó en uno de los avances más espectaculares en la terapia antileucémica contemporánea. Aunque el régimen terapéutico estándar en la era pre-ATRA inducía una alta tasa de remisión, las recaídas eran la norma (70 a 80%) con una mortalidad similarmente elevada a cinco años.

Debido a la acción de promoción de la maduración de los promielocitos hasta completar su ciclo a lo largo de la línea mieloide, el efecto logrado por el ácido transretinoico se denominó terapia de maduración. El resultado neto de este agente fue convertir a la leucemia mieloblástica aguda con mayor tasa de mortalidad en una leucemia aguda más curable, incluso hasta en 90% de los casos, cuando este agente se combina con el efecto del trióxido de arsénico, que está pasando de ser un agente de rescate en casos de recaída de la leucemia promielocítica a uno de primera elección,^{2,3} con resultados sorprendentemente buenos, a grado tal que la posibilidad de tratar la leucemia promielocítica sin quimioterapia convencional ha sido recientemente planteada.⁴

La leucemia promielocítica tiene una incidencia mayor en México y Latinoamérica⁵ y ha sido estudiada previamente en detalle por investigadores mexicanos; el grupo de

Ruiz-Argüelles y colaboradores⁶ reportó su experiencia en Puebla con 14 pacientes tratados con ácido transretinoico en quienes se consiguió una supervivencia a cinco años de 85%, mientras que más recientemente el grupo del Hospital Universitario de Monterrey reportó una supervivencia de 70%.⁷ En Latinoamérica un esfuerzo conjunto entre México, Brasil y Uruguay resultó en la consolidación de datos de 102 pacientes, en quienes la supervivencia alcanzada a un año fue igualmente de 70%.⁸ Las notables diferencias entre los centros participantes en estos últimos tres reportes pudieran explicarse, en gran parte, por la heterogeneidad en las poblaciones estudiadas, las variaciones en los esquemas aplicados y los factores socioculturales involucrados.

En este número de la Revista aparecen dos oportunas colaboraciones enfocadas a la leucemia promielocítica. En la primera de ellas Ramos Peñafiel y colaboradores⁹ reportan su experiencia en un extenso estudio prospectivo llevado a cabo en un centro hospitalario de gran tamaño a lo largo de ocho años, con el valor añadido de que la terapia se administró de acuerdo con los lineamientos de un tratamiento uniforme y debidamente protocolizado a lo largo de la investigación.

El porcentaje de remisiones completas obtenidas por este grupo fue de 71%, con mortalidad de 29% en inducción, secundaria principalmente a eventos hemorrágicos. La tasa de recaídas fue de alrededor de 15%. La principal causa de muerte la constituyó el sangrado, mayormente en el sistema nervioso central.

Un dato por demás interesante del artículo es que la tasa de supervivencia a 2 y 5 años fue de 65 y 45%, respectivamente, sustancialmente menor que 80% reportado habitualmente en países desarrollados, y del 90% logrado en algunos centros empleando el trióxido de arsénico para recaídas o como terapia inicial.⁶

En el segundo artículo De León Cantú y colaboradores¹⁰ resumen su experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda e infiltración al sistema nervioso central. En su

serie de cuatro casos tres pacientes fallecieron, dos por complicaciones infecciosas y uno por sangrado catastrófico. Notablemente, el único paciente que sobrevivió fue el que recibió, además de la terapia convencional con ATRA y quimioterapia, trióxido de arsénico, radiación cráneo-espinal y, una vez demostrada la remisión molecular de la leucemia, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos obtenidos de la sangre periférica. Estos cuatro casos ejemplifican la necesidad de una estrecha vigilancia de los pacientes con esta leucemia, altamente curable, acompañada de un tratamiento agresivo de las recaídas a la médula ósea, que además de incluir como primera elección el trióxido de arsénico, debe considerar añadir la quimioprofilaxis en el sistema nervioso central.

Finalmente, es necesario reflexionar acerca de la necesidad de consolidar los datos de los distintos centros hematológicos del país con respecto a los protocolos de tratamiento, aspectos epidemiológicos, características clínicas, biológicas y moleculares, y las tasas de supervivencia con la finalidad de tener una información precisa del panorama de la leucemia promielocítica en México.

*Dr. José Carlos Jaime-Pérez
Servicio de Hematología del
Departamento de Medicina Interna,
Hospital Universitario Dr. José E. González de la
Facultad de Medicina de la
Universidad Autónoma de Nuevo León*

REFERENCIAS

1. Ablain J, de The H. Revisiting the differentiation paradigm in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2011;117:5795-5802.
2. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S, Ghaffari SH, et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:2753-2757.
3. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *Clin Oncol* 2011;29:495-503.
4. Park JH, Tallman MS. Managing acute promyelocytic leukemia without conventional chemotherapy: is it possible? *Expert Rev Hematol* 2011;4:427-36.
5. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Haematol* 2003;16(3):357-367.
6. Ruiz-Arguelles GJ, Morales-Torquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia: a single institution experience. *Rev Inv Clin* 2005;57:415-419.
7. Gómez-Guajosa MA, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Heredia Salazar AC, Gómez-Almaguer D. Leucemia promielocítica aguda. Resultados del tratamiento en el Hospital Universitario de la UANL, Monterrey. *Medicina Univ* 2009;11:165-169.
8. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Arguelles GJ, et al. Improving the treatment outcome of acute promyelocytic leukemia in developing countries through international cooperative network. Report of the International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia study group. *Blood* 2009;114:115.
9. Ramos-Peñaflor CH, Montaño-Figuroa E, Martínez-Tovar A, et al. Experiencia del tratamiento de la leucemia aguda promielocítica en una institución de la Ciudad de México. *Rev Hematol Mex* 2011;12(3):125-130.
10. De León-Cantú RE, Carrizales-Villarreal JA, Ceballos-López AA, Gómez-Almaguer D. Leucemia promielocítica con infiltración meníngea. Presentación de cuatro casos clínicos. *Rev Hematol Mex* 2011;12(3):140-143.