

UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

TRABAJO DE DIPLOMA

**Efectividad del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda
con ácido transretinoico en pacientes del Hospital Universitario
"Arnaldo Milián Castro"**

Autora: Mayara Balmaseda Pérez

Santa Clara, 2018

Copyright©UCLV



**UNIVERSIDAD CENTRAL “MARTA ABREU” DE LAS
VILLAS
FACULTAD DE QUÍMICA-FARMACIA
DEPARTAMENTO FARMACIA**



HOSPITAL UNIVERSITARIO “ARNALDO MILIÁN CASTRO”

**Tesis presentada en opción al título académico de Licenciada
en Ciencias Farmacéuticas**

TÍTULO: Efectividad del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda con ácido transretinoico en pacientes del Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”

AUTOR: Mayara Balmaseda Pérez

TUTORES: DraC. Yannarys Hernández Ortega

Lic. Yurién Pérez Hernández

Santa Clara, 2018

Este documento es Propiedad Patrimonial de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, y se encuentra depositado en los fondos de la Biblioteca Universitaria “Chiqui Gómez Lubián” subordinada a la Dirección de Información Científico Técnica de la mencionada casa de altos estudios.

Se autoriza su utilización bajo la licencia siguiente:

Atribución- No Comercial- Compartir Igual



Para cualquier información contacte con:

Dirección de Información Científico Técnica. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Carretera a Camajuaní. Km 5½. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. CP. 54 830

Teléfonos.: +53 01 42281503-1419



“NO BASTA CON QUERER: DEBES
PREGUNTARTE A TI MISMO QUÉ VAS A
HACER PARA CONSEGUIR LO QUE
QUIERES”.

–FRANKLIN D. ROOSEVELT



Dedicatoria



*A toda mi familia, amigos y demás personas
que contribuyeron y fueron factores
determinantes en mi vida de estudiante.*



Agradecimientos



Gracias a mis tutores la doctora Yannarys Hernández Ortega y el licenciado Yurien. Gracias por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento.

Gracias a mis padres y mis abuelos por ser los principales promotores de mis sueños.

Gracias a todos los amigos que, de una manera u otra, han sido claves en mi vida profesional en especial Ana Yisel Caballero y Yarodis Corso.



Resumen

**RESUMEN**

El ácido all-transretinoico (ATRA) es uno de los mayores avances en el tratamiento de las leucemias promielocíticas agudas (LPA). En el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro” no existen estudios que avalen la efectividad del tratamiento con ATRA para esa patología; por ello se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo para evaluar la efectividad del tratamiento de inducción con ácido transretinoico en pacientes con LPA. El estudio incluyó 19 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y recibían tratamiento con ATRA como terapia de inducción, siete pertenecían al sexo masculino y 12 al sexo femenino. La edad promedio de aparición de la enfermedad fue de 40,4 años (rango de 25-61 años) y predominó en pacientes de 31-40 años, lo que representó el 42,1% del total de la muestra estudiada. En el 100% de los pacientes, el ATRA fue indicado correctamente para el tratamiento de la LPA, en correspondencia con el protocolo institucional LPM-04. Además, se determinó que 15 de los pacientes en tratamiento con el fármaco durante la inducción manifestaron reacciones adversas, siendo el síndrome de diferenciación la que más se manifestó en la muestra estudiada, presentándose en 11 pacientes. Finalmente se comprobó la efectividad del tratamiento con ATRA durante la inducción con un tiempo promedio de remisión completa de 43 días, un bajo porcentaje de mortalidad precoz (1%) y una elevada supervivencia libre de eventos y supervivencia total a los dos años ($98 \% \pm 2 \%$ y 91 ± 3 , respectivamente).



Abstract

**Abstract**

All-transretinoic acid (ATRA) is one of the greatest advances in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). In the Hematology Service of the University Hospital "Arnaldo Milián Castro", there are no studies that support the effectiveness of ATRA treatment for this pathology; therefore, an observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study was conducted to evaluate the effectiveness of the induction treatment with transretinoic acid in patients with APL. The study included 19 patients who met the inclusion criteria and received treatment with ATRA as induction therapy; seven belonged to the male sex and 12 to the female sex. The average age of onset of the disease was 40,4 years (range of 25-61 years) and it predominated in patients aged 31-40 years, which represented 42,1% of the total sample studied. In 100% of patients, ATRA was correctly indicated for the treatment of APL, in correspondence with the institutional protocol LPM-04. In addition, it was determined that 15 of the patients in treatment with the drug during the induction showed adverse reactions, being the differentiation syndrome the one that manifested the most in the studied sample, presenting itself in 11 patients. Finally, the effectiveness of ATRA treatment during induction was proven with an average time of complete remission of 43 days, a low percentage of early mortality (1%) and a high event-free survival and total survival at two years ($98\% \pm 2\%$ and 91 ± 3 , respectively).



Indice

ÍNDICE	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
1.1. Generalidades del cáncer	4
1.2. Clasificación de los agentes anticancerígenos	5
1.3. Categorías del cáncer que empiezan en tipos específicos de células	6
1.4. Leucemias, características y tipos	7
1.4.1. Leucemia mieloide aguda (LMA). Generalidades y clasificación	9
1.4.1.1. Clasificación franco-americana-británica (FAB) de LMA	9
1.4.1.2. Incidencia, causas y factores de riesgo de la LMA	10
1.4.1.3. Signos, síntomas y diagnóstico	10
1.5. Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)	11
1.5.1. Tratamiento de la LPA	12
1.5.2. Ácido holo-transretinoico (ATRA). Generalidades	13
1.5.2.1. Mecanismo de acción	13
1.5.2.2. Posología	13
1.5.2.3. Contraindicaciones, precauciones y efectos secundarios	14
II. MATERIALES Y MÉTODOS	15
2.1. Tipo de estudio	15
2.2. Universo y muestra	15
2.3. Criterios de inclusión y exclusión	15
2.4. Protocolo de tratamiento	15
2.5. Criterios de evaluación para determinar la efectividad del ATRA en el tratamiento de la LPA	16
2.5.1. Cumplimiento del protocolo LPM-04 para el uso del ATRA	16
2.5.2. Efectividad del ATRA	16
2.5.3. Principales reacciones adversas y complicaciones asociadas al uso del ATRA. Manejo de los pacientes	16

2.6. Procedimiento	17
2.7. Descripción y operacionalización de las variables	17
2.8. Procesamiento estadístico	19
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
3.1. Universo y muestra	20
3.2. Criterios de evaluación para determinar la efectividad del ATRA en el tratamiento de la LPA	22
3.2.1. Cumplimiento del protocolo LPM-04 para el uso del ATRA	22
3.2.2. Efectividad del ATRA	23
3.2.3. Principales reacciones adversas y complicaciones asociadas al uso del ATRA. Manejo de los pacientes	28
CONCLUSIONES	34
RECOMENDACIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36



Introducción



INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) en la cual predominan los promielocitos anormales. Posee características morfológicas, citogenéticas y moleculares únicas; esto incluye una coagulopatía potencialmente devastadora con un elevado riesgo de mortalidad (Hernández, 2015a, Hernández, 2017b).

La enfermedad se caracteriza por una proliferación rápida de células promielocíticas. También es característica de la misma la translocación de los cromosomas 15 y 17 que producen la proteína $RAR\alpha$, responsable de la respuesta al tratamiento con ácido transretinoico (ATRA). La LPA es responsable de entre el 5 y el 8% de las LMA en los adultos. La edad media del diagnóstico es aproximadamente 40 años, menor que en los otros tipos de leucemia mieloide (Rey, 2016, Lovato, 2015a).

En los últimos 25-30 años se ha propuesto el tratamiento de la leucemia promielocítica (LPM) mediante métodos de inducción de la diferenciación celular. El mayor impacto en el tratamiento de la LPA fue, sin duda, la demostración de que el ácido holo-transretinoico (ATRA), en dosis farmacológicas, permite la progresión de la diferenciación celular (Tiago, 2015).

El mecanismo de acción de la droga es la inducción a la diferenciación de los precursores leucémicos en células maduras (Rego y col., 2008). De esta forma, el clon leucémico avanza en la maduración mieloide, convirtiéndose susceptible a los mecanismos de muerte celular (Chen y col., 2012).

La utilidad del ATRA es incrementada por su capacidad de inducir la remisión sin producir aplasia medular y mejorar rápidamente la coagulopatía, lo que contribuye para reducir la morbimortalidad por hemorragias e infecciones durante el tratamiento de inducción (Fenaux y col., 1993), así el tratamiento con ATRA debe iniciarse inmediatamente en caso de sospecha morfológica, incluso antes de la confirmación genética del diagnóstico (Wang y Chen, 2018).

Con el tratamiento se puede lograr la remisión de la LPM; tanto al inicio de la enfermedad como en aquellos pacientes que previamente habían logrado una remisión completa con quimioterapia y con posterioridad tenían una recaída (Hernández, 2017a, Hernández, 2011).



En Cuba, desde el año 1991, se comenzó a usar este medicamento como droga de primera línea para lograr la remisión hematológica (RH) de la enfermedad.

La variante molecular de LPM está caracterizada por la fusión entre los genes PLZF y RAR α (PLZF/RAR α) producto de la t(11; 17) (q23; q12-21) por ello, en nuestro país los facultativos emplean con mayor frecuencia al ATRA en la terapia de inducción de pacientes con LPA (Hernández, 2015a, Hernández, 2017b).

Atendiendo a estas consideraciones, en el servicio de Hematología del Hospital “ Arnaldo Milián Castro” los facultativos emplean con mayor frecuencia el ATRA como fármaco de primera línea para la terapia de inducción en pacientes con LPA. No obstante, no existen hasta el momento estudios que corroboren que la misma es efectiva. Por ello, el problema científico a resolver en esta investigación es el siguiente:

Problema científico

La terapéutica actual incluye el uso de ácido transretinoico (ATRA) como terapia de inducción en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA). No existen estudios que avalen la efectividad del mismo en pacientes del Hospital “Arnaldo Milián Castro” de la provincia de Villa Clara que presentan esta patología.

Hipótesis

El tratamiento con ATRA puede ser efectivo para el manejo de la LPA en pacientes del Hospital “ Arnaldo Milián Castro” de la provincia de Villa Clara.

Objetivo General

Comprobar la efectividad del tratamiento con ATRA en el manejo de la LPA en pacientes del Hospital “ Arnaldo Milián Castro” de la provincia de Villa Clara.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar la muestra de pacientes que recibieron ATRA en el periodo de estudio.



2. Comprobar el cumplimiento del protocolo (LPM-04) para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda en relación con la prescripción del ácido transretinoico.
3. Determinar la efectividad del tratamiento de inducción con ATRA teniendo en cuenta el tiempo promedio para la remisión hematológica completa, la mortalidad precoz, la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global.
4. Identificar las principales reacciones adversas y complicaciones relacionadas con el uso del ATRA, así como describir el manejo de los pacientes que las presentaron.



Revisión Bibliográfica

I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1. Generalidades del cáncer

Cáncer es el nombre común que recibe un conjunto de enfermedades relacionadas en las que se observa un proceso descontrolado en la división de las células del cuerpo (Anand y col., 2017). Puede comenzar de manera localizada y diseminarse a otros tejidos circundantes. En general conduce a la muerte del paciente si este no recibe tratamiento adecuado. Se conocen más de 200 tipos diferentes de cáncer. Los más comunes son: de piel, pulmón, mama y colorrectal (Robbins, 2000). Este padecimiento se menciona en documentos históricos muy antiguos, entre ellos papiros egipcios del año 1600 a. C. que hacen una descripción de la enfermedad. Se cree que el médico Hipócrates fue el primero en utilizar el término *carcinoma* (Sánchez y col., 2018). La utilización por Hipócrates de este término “carcinoma” (relativo al cangrejo) se debe a que este relacionó el crecimiento de las células con el modo del cuerpo del cangrejo. El término cáncer proviene de la palabra griega *karkinos* equivalente al latino cáncer.

Esta enfermedad es el resultado de dos procesos sucesivos: el aumento de la proliferación de un grupo de células denominado tumor o neoplasia y la capacidad invasiva que les permite colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos, proceso conocido como metástasis (Muñoz, 2004). Es considerada la enfermedad crónico-degenerativa de mayor incidencia entre los adultos, en comparación con los niños y jóvenes. Es un padecimiento que no hace distinción de razas, nivel socioeconómico o sexo, aunque se observa una diferencia en los tipos de cáncer que afectan a hombres y mujeres (Batista y Fleites, 2012; OMS, 2018).

Usualmente, se clasifica según el tejido a partir del cual las células cancerosas se originan y una vez detectado, se trata con la combinación apropiada de cirugía, quimioterapia y radioterapia, dependiendo del tipo, localización y etapa o estado en el que se encuentre. En los últimos años se ha producido un significativo progreso en el desarrollo de medicamentos que actúan específicamente en anomalías moleculares de ciertos tumores y minimizan el daño a las células normales. No obstante, a pesar de las mejoras continuas de las tasas de curación, algunas formas de cáncer continúan presentando mal pronóstico (Adhanom, 2013).

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se estima que a lo largo del siglo XXI el cáncer será la principal causa de muerte en los países desarrollados. A pesar de esto, se ha producido un aumento en la supervivencia media de los pacientes diagnosticados de cáncer (INEGI, 2018). En Cuba la tasa de mortalidad debido a esta enfermedad es de 216,3 por cada 100000 habitantes (Fariñas, 2017; Bess y col, 2017) y se estima que alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol (INEGI, 2016).

1.2. Clasificación de los agentes cancerígenos

El proceso por el cual se produce el cáncer (carcinogénesis) es causado por anormalidades en el material genético de las células. Estas anormalidades pueden ser provocadas por distintos agentes carcinógenos. Dentro de los principales agentes cancerígenos podemos citar:

- 1- Cancerígenos físicos: radiaciones ionizantes y ultravioleta.
- 2- Cancerígenos químicos: tabaco, alcohol, asbestos, arsénico, aflatoxinas.
- 3- Cancerígenos biológicos: infecciones causadas por ciertos virus, bacterias o parásitos (Restrepo y col., 2006; INEGI, 2016).

La exposición a estos, en combinación con factores ambientales y genéticos, así como estilos de vida poco saludables que incluyen hábitos como el tabaquismo, la ingesta de alcohol y de alimentos ricos en grasas y carbohidratos, así como el sedentarismo, son las causas que más se asocian al desarrollo de la enfermedad. Se calcula que el consumo de tabaco se relaciona con un 20% de las muertes por cáncer a nivel mundial, por lo que se considera como la principal causa prevenible de cáncer en el mundo; por otro lado, la quinta parte de los casos se deben a infecciones crónicas como el virus del papiloma humano, vinculado al cáncer de cuello de útero y la hepatitis B, relacionada al cáncer hepático (Restrepo y col ., 2006).

1.3. Categorías del cáncer que empiezan en tipos específicos de células

Todos los tumores, benignos y malignos, tienen dos componentes básicos en su estructura: las células proliferantes que forman el tumor propiamente dicho y constituyen el parénquima, y su estroma de sostén, constituido por tejido conectivo y vasos sanguíneos, este último está formado por tejidos no tumorales cuya formación ha sido inducida por el propio tumor. La nomenclatura oncológica se basa en el componente parenquimatoso. Se usan dos criterios de clasificación: el tejido del que derivan y su carácter benigno o maligno (Molina, 2013).

Tumores benignos: su nombre acaba en el sufijo oma. Dependiendo del tejido del que procedan, pueden ser: fibroma (tejido conjuntivo fibroso), mixoma (tejido conjuntivo laxo), lipoma (tejido adiposo), condroma (tejido cartilaginoso), etc. Algunos de los tumores benignos derivados de tejido epitelial terminan con el sufijo “adenoma” porque el tejido epitelial de origen forma glándulas.

Tumores malignos o cáncer: su nombre suele acabar en el sufijo sarcoma o carcinoma, pero muchos de ellos, como el melanoma, seminoma, mesotelioma y linfoma, son de carácter maligno a pesar de que su nombre tiene una terminación similar a la de los tumores benignos (sufijo oma). Dentro de ellos podemos encontrar los siguientes:

Carcinoma: son los tipos más comunes de cáncer. Se forman en las células epiteliales, las cuales son las células que cubren las superficies internas y externas del cuerpo. Hay muchos tipos de células epiteliales, las cuales tienen con frecuencia una forma como de columna cuando se ven al microscopio (American Cancer Society, 2015).

Sarcoma: Los sarcomas son cánceres que se forman en el hueso y en los tejidos blandos, incluso en músculos, tejido adiposo (graso), vasos sanguíneos, vasos linfáticos y en tejido fibroso (como tendones y ligamentos) (American Cancer Society, 2016).

Leucemia: Los cánceres que empiezan en los tejidos que forman la sangre en la médula ósea se llaman leucemias. Estos cánceres no forman tumores sólidos. En vez de eso, un gran número de glóbulos blancos anormales (células leucémicas y blastocitos leucémicos) se acumulan en la sangre y en la médula ósea y desplazan a

los glóbulos normales de la sangre. La concentración baja de células normales de la sangre puede hacer que el cuerpo lleve con dificultad oxígeno a los tejidos, que no controle las hemorragias o que no combata las infecciones. Hay cuatro tipos comunes de leucemia, los cuales se agrupan de acuerdo a la rapidez con la que empeora la enfermedad (aguda o crónica) y del tipo de glóbulo en donde empieza el cáncer (linfoblástico o mieloide) (Walter, 2015; Campos y col., 2016).

Linfoma: El linfoma es un cáncer que empieza en los linfocitos (células T o células B). Estos son glóbulos blancos que combaten las enfermedades y que forman parte del sistema inmunitario. En el linfoma, los linfocitos anormales se acumulan en los ganglios linfáticos y en los vasos linfáticos, así como en otros órganos del cuerpo (Alfonso y col., 2017).

Mieloma múltiple: El mieloma múltiple es cáncer que empieza en las células plasmáticas, otro tipo de células inmunitarias. Las células plasmáticas anormales, llamadas células de mieloma, se acumulan en la médula ósea y forman tumores en los huesos de todo el cuerpo. El mieloma múltiple se llama también mieloma de células plasmáticas y enfermedad de Kahler (Curutchet y col., 2015).

Melanoma: El melanoma es cáncer que empieza en las células que se convierten en melanocitos, los cuales son células especializadas en producir melanina. La mayoría de los melanomas se forman en la piel, pero pueden formarse también en otros tejidos pigmentados, como en los ojos (Daniel y col., 2016).

Tumores de cerebro y de la médula espinal: Hay diferentes tipos de tumores de cerebro y de la médula espinal y que se nombran según el tipo de célula donde se formaron. Los tumores de cerebro pueden ser benignos (no cancerosos), o malignos (cancerosos), se clasifican como benignos si las células que forman el crecimiento se asemejan a células normales, crecen despacio y están alojadas en un espacio cerrado. Los tumores son malignos (cancerosos) cuando las células son diferentes a las células normales, crecen rápidamente y se pueden extender aceleradamente a otros lugares (OMS, 2018).

1.4. Leucemias, características y tipos

La leucemia es un cáncer de la médula ósea y de las células precursoras de la formación de la sangre, con mayor frecuencia de los glóbulos blancos, aunque algunas leucemias comienzan en otros tipos de células sanguíneas. La leucemia se puede describir como de crecimiento rápido (aguda) o de crecimiento lento (crónica). Los cuatro tipos principales de leucemia son la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia linfocítica crónica (Walter, 2015).

Las leucemias mieloide agudas son enfermedades de progresión rápida que afectan a las células que no se han desarrollado completamente. Estas células no pueden desempeñar sus funciones normales (American Cancer Society, 2016a).

Las leucemias mieloide crónicas suelen progresar más lentamente, y los pacientes tienen una cantidad mayor de células maduras. En general, estas células más maduras pueden desempeñar algunas de sus funciones normales en el caso de la leucemia mieloide, el cambio canceroso comienza en una célula de la médula ósea que normalmente forma ciertas células sanguíneas, es decir, los glóbulos rojos, algunos tipos de glóbulos blancos y las plaquetas (American Cancer Society, 2016b). La leucemia linfocítica crónica es el resultado de un cambio en el material genético (ADN) de una sola célula de la médula ósea que se presenta después del nacimiento (una mutación adquirida). A consecuencia de la mutación, la célula se convierte en un linfocito. La célula se multiplica, lo que ocasiona una acumulación de células leucémicas en la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos. Dichas células proliferan y sobreviven más que las células sanas y, con el tiempo, las desplaza (American Cancer Society, 2017; DeGennaro, 2017).

La leucemia linfoblástica aguda inicia en la versión temprana de glóbulos blancos llamados linfocitos en la médula ósea (la parte suave del interior de los huesos en donde se forman las nuevas células de la sangre). Las células leucémicas usualmente invaden la sangre con bastante rapidez. Estas células se pueden propagar a otras partes del cuerpo, como a los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el sistema nervioso central (el cerebro y la médula espinal) y los testículos (American Cancer Society, 2018).

1.4.1. Leucemia mieloide aguda (LMA). Generalidades y clasificación

La LMA es el resultado de cambios adquiridos (mutaciones) en el ADN (material genético) de una célula de la médula ósea en desarrollo. Una vez que la célula de la médula ósea se transforma en una célula leucémica, se multiplica en 11 mil millones de células o más. Estas células, llamadas “blastos leucémicos”, no funcionan normalmente. Sin embargo, crecen y sobreviven mejor que las células normales. La presencia de los blastos leucémicos impide la producción de las células normales. Como resultado, cuando se diagnostica un caso de LMA, la cantidad de células sanguíneas sanas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) suele ser menor de la normal (Rey, 2016).

1.4.1.1. Clasificación franco-americana-británica (FAB) de LMA

La clasificación FAB fue creada por un grupo de expertos franceses, americanos y británicos en los años 70 con el objetivo de dividir la leucemia mieloide aguda en varios subtipos en función del tipo de célula en la que se originaba la enfermedad y el grado de madurez de la misma en ese momento. La determinación de un subtipo u otro se basaba en el aspecto que presentaban las células al microscopio. La clasificación FAB diferencia entre 9 subtipos diferentes que van del M0 al M7, tal y como se presentan en la siguiente (Tabla I) (AEAL, 2015).

Tabla I. Clasificación FAB de la LMA

M0	Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda (APL)
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

1.4.1.2. Incidencia, causas y factores de riesgo de la LMA

La LMA es el tipo de leucemia aguda más común que afecta a las personas adultas. Los adultos mayores tienen más probabilidad de presentar LMA que los adultos jóvenes o los niños. Sin embargo, la LMA es el tipo más común de leucemia diagnosticada durante la infancia. Aproximadamente el 15 al 20 % de los casos de leucemia aguda infantil y el 80 % de los casos de leucemia aguda en adultos son casos de LMA. El riesgo de presentar LMA aumenta 10 veces más desde los 30 a los 34 años (alrededor de 1 caso por cada 100,000 personas) a los 65 a 69 años (alrededor de 10 casos por cada 100,000 personas). Para las personas mayores de 70, la tasa de incidencia continúa aumentando, con un pico entre los 80 y 84 años (Bencomo y Herrera , 2017). La mayoría de los pacientes diagnosticados con AML no presentan un evento desencadenante claro. La exposición reiterada a la sustancia química benceno puede ser un factor en el desarrollo de la LMA ya que daña el ADN de las células normales de la médula ósea. Un porcentaje pequeño, pero en aumento de casos de LMA surge luego de un tratamiento de quimioterapia (en especial con fármacos alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II) (Hernández, 2015b). Una teoría acerca de la razón por la que algunas personas presentan LMA es que han heredado genes que limitan su capacidad de eliminar la toxicidad de las sustancias causantes (Hernández, 2017c).

1.4.1.3. Signos, síntomas y diagnóstico

Es común que las personas con AML sientan una pérdida de bienestar, debido a la producción insuficiente de células normales de médula ósea, se cansen con más frecuencia y que le falte el aliento durante las actividades físicas normales. Puede que presenten, además Palidez a causa de la anemia, signos de sangrado causado por un conteo muy bajo de plaquetas, fiebre leve, encías inflamadas, infecciones menores frecuentes, tales como llagas perianales, pérdida de apetito y pérdida de peso, molestias en huesos o articulaciones, aumento del tamaño del bazo, aumento del tamaño del hígado (Walter, 2015).

Es importante obtener un diagnóstico preciso del tipo de leucemia que tiene. El diagnóstico exacto ayuda al médico a calcular cómo progresará la enfermedad y a

determinar el tratamiento adecuado. El diagnóstico de una leucemia mieloide aguda se basa en los resultados del medulograma y la biopsia de médula ósea que generalmente son hipercelulares, con la presencia de 20 a 100 % de células blásticas. El diagnóstico diferencial de LMA generalmente no es complicado, pero en ocasiones es necesario descartar algunas enfermedades como la aplasia medular (Hernández, 2017c). Para detectar y diagnosticar la leucemia mieloide aguda en adultos, se utilizan pruebas para examinar la sangre y la médula ósea (OMS, 2018)

1.5. Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)

La leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde al subtipo M3 de las leucemias mieloides agudas de acuerdo a la clasificación francesa-americano-británica (FAB), y representa 10% de éstas. Se caracteriza por presentarse en gente joven, con bajas cuentas leucocitarias y cursar con elevada incidencia de coagulación intravascular diseminada (Rey, 2016).

Morfológicamente se observan promielocitos hipergranulares con múltiples cuerpos de Auer, aunque también se han descrito variantes hipogranulares y microgranulares.

El evento molecular que desencadena la LPA es la fusión del gen del receptor del ácido retinóico (RARα) 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, 2) PLZF-11q23, 3) NPM-5q35 y 4) NuMA-11q13. La fusión más frecuente y que corresponde 99,9% de los casos de LPA es PML-15q22-RARα (PML-RARα), denominada translocación recíproca t (15; 17). PML-RARα inhibe la transcripción de genes involucrados en la diferenciación y apoptosis de la serie mieloide durante la mielopoyesis a través de su interacción con co-represores nucleares (N-CoR) y desacetilasa de histonas (HDAC) que resulta en la integración del complejo RXRα-RARα/N-CoR/HDAC, el que induce leucemogénesis y hace a la LAP única en sus características genotípicas, inmunofenotípicas, moleculares y de respuesta al tratamiento (Campos y col., 2016).

1.5.1. Tratamiento de la LPA

Hasta hace muy poco tiempo su tratamiento de la LPA, al igual que el de las otras LMA, se basaba en una quimioterapia intensa en la que generalmente se ha combinado una antraciclina con arabinósido de citosina (ARA-C). Este tipo de leucemia se ha mostrado muy sensible a la quimioterapia y con los protocolos habituales se han obtenido entre el 53 y 85 % de remisiones completas (RC). A pesar de esta alta sensibilidad a la quimioterapia, alrededor del 25 al 30 % de los pacientes con LPM fallecen durante la fase de inducción, debido a hemorragias o a infecciones graves secundarias a la aplasia medular producida por los citostáticos. En contraste con las otras LMA, la LPM presenta también un alto porcentaje de RC del 60 al 80 % cuando la inducción se hace sólo con una antraciclina como la daunorrubicina, o más recientemente con la idarrubicina, pero con las mismas complicaciones antes referidas durante la inducción.

Otra peculiaridad de la LPM es que durante la fase de inducción convencional puede verse un patrón de diferenciación, que se expresa por persistencia de una médula hipercelular, disminución gradual de las células leucémicas y aumento progresivo de las maduras (Hernández, 1995)

En los últimos años se ha introducido un nuevo método de tratamiento de la LPM, con el que se induce la diferenciación celular mediante la administración del ácido transretinoico (ATRA). El trabajo publicado en 1988 por un grupo de investigadores del Instituto de Hematología de Shanghai (Huang y col., 1988) mostró resultados promisorios con esta terapéutica y fue el primero en demostrar la efectividad del ATRA para la inducción de la remisión de la LPM. Con posterioridad otros investigadores han confirmado este hecho. Esto cambió la evolución clínica y el pronóstico de la enfermedad. Así, esta variedad de leucemia pasó de ser una de las más agresivas y de peor pronóstico por su alta mortalidad, a ser la leucemia mieloide de más fácil manejo y de mayor porcentaje de curación al lograrse en un período relativamente corto la remisión hematológica y molecular en los enfermos (Platzbecker y col., 2016).

1.5.2. Ácido holo-transretinoico (ATRA). Generalidades

El ácido transretinóico (ATRA) es un potente inductor de diferenciación y crecimiento celular así como promotor de apoptosis a través de diferentes mecanismos moleculares como son la inhibición del complejo RXR α -RAR α /N-CoR/HDAC y su unión a receptores nucleares del ATRA (RN-ATRA), los cuales activan la expresión y transcripción de genes involucrados en la maduración celular y apoptosis, lo que hace que el uso terapéutico del ATRA a dosis elevadas combinado con quimioterapia sea uno de los mayores avances en el manejo de la LAP, la que es el subtipo de leucemia mieloide aguda con tasa más alta de curación. El uso de ATRA en los esquemas de manejo de la LPA es generalmente bien tolerado, pero algunos enfermos desarrollan el síndrome del ácido transretinoico (SATRA) (De Paula, 2015).

1.5.2.1. Mecanismo de acción

Los retinoides son fármacos relacionados con la vitamina A. Controlan el crecimiento celular normal, la diferenciación celular (el proceso normal que hace que unas células sean distintas de otras) y la muerte celular durante el desarrollo embrionario y en determinados tejidos a lo largo de la vida. El efecto de los retinoides sobre las células está controlado por receptores que se encuentran en el núcleo de cada célula (receptores nucleares). Hay dos tipos principales de receptores nucleares de retinoides: receptores del ácido retinoico (RAR) y receptores del retinoide X (RRX). Cada uno de estos tipos principales incluye varios subtipos, que cumplen funciones diferentes en tejidos diferentes. Los distintos fármacos retinoides actúan uniéndose a diferentes receptores que, a su vez, influyen sobre el crecimiento y la diferenciación celular (Chemocare, 2018).

1.5.2.2. Posología

Dosis diaria total de 45 mg/m² de superficie corporal por vía oral, dividida en dos tomas iguales. En los adultos equivalentes a ocho cápsulas por dosis. La misma dosis se recomienda también para los niños, salvo que aparezca toxicidad grave.

Como medida de precaución, debido a la escasa información disponible en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis se reducirá a 25mg/m² en estos pacientes (Chemocare, 2018).

1.5.2.3. Contraindicaciones, precauciones y efectos secundarios

Está contraindicada su administración en combinación con Vitamina A. Además, es teratógeno por lo que está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (Chemocare, 2018).

Los retinoides han sido asociados a efectos secundarios tales como problemas de la piel (resequedad, descamación, prurito, sensibilidad al sol), aumento reversible de los niveles de enzimas hepáticas, concentración temporal anormal de los lípidos, descenso de los niveles de hormona tiroidea (hipotiroidismo) y dolores de cabeza o cefaleas. Por ello, tomar dosis complementarias de vitamina A puede aumentar los efectos secundarios (Abaza y col., 2017).



Materiales y Métodos



II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo para evaluar la efectividad del tratamiento de inducción con ácido trans-retinoico en pacientes con leucemia promielocítica aguda, atendidos en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro” de la provincia de Villa Clara.

2.2. Universo y muestra

El universo estuvo conformado por todos los pacientes diagnosticados con leucemia promielocítica aguda y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro” desde el 1ro de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre del 2017. La muestra quedó constituida por aquellos pacientes que recibieron ácido trans-retinoico (ATRA) como terapia de inducción según el protocolo institucional LPM-04.

2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con LPA mediante medulograma o estudio molecular en el periodo estudiado y que se trataron con ATRA como fármaco de primera línea durante la inducción. Se excluyeron aquellos que usaron ATRA como terapia de consolidación o mantenimiento.

2.4. Protocolo de tratamiento

El ATRA (Versanoid® (Tretinoína, cápsula blanda), CATALENT GERMANY EBERBACH GMBH, EBERBACH, Alemania) se administró por vía oral en cápsulas de 10 mg (45-50 mg/m²/día) en dosis única o dividida en dos tomas al día hasta la obtención de la remisión hematológica completa (RC).

En algunos casos la dosis se modificó según las reacciones secundarias y las características de la respuesta hematológica. Además, de acuerdo al protocolo LPM-04, se administró Rubidomicina (RBD) por vía endovenosa sistemáticamente los días 2, 4, 6 y 8 a la dosis de 45 mg/m²/día.



En los mayores de 60 años se administró a razón de 30mg/m²/día los días 2, 4, 6 y Prednisona por vía oral a la dosis de 0.5 mg/kg/día durante tres semanas.

2.5. Criterios de evaluación para determinar la efectividad del ATRA en el tratamiento de la LPA

2.5.1. Cumplimiento del protocolo LPM-04 para el uso de ATRA

Para comprobar el cumplimiento del protocolo LPM-04 para el tratamiento de la LPA se analizó si la dosis e indicación del ATRA se correspondían con lo establecido en el mismo.

2.5.2. Efectividad del ATRA

Antes del inicio del tratamiento se hicieron estudios de sangre periférica, medulograma, estudios moleculares y pruebas bioquímicas que se repitieron evolutivamente con una frecuencia que varió de acuerdo con el tipo de examen. El medulograma se repitió al concluir la inducción.

El estudio molecular se realizó en el Departamento de Biología Celular y Molecular del Instituto de Hematología e Inmunología. La presencia del gen quimérico PML/RAR α se evaluó mediante transcripción reversa por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).

Se definió como remisión completa (RC) a la presencia de un hemograma normal y un aspirado medular con menos de 5% de blastos en el día 30 (y hasta el día 90) de la inducción; mortalidad precoz (MP), al fallecimiento ocurrido en el primer mes de tratamiento y después de 24 horas de iniciada la inducción y la supervivencia libre de eventos a la presencia de menos de 5% de blastos en médula ósea.

La sobrevida global (SG) se midió desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.

2.5.3. Principales reacciones adversas y complicaciones asociadas al uso del ATRA. Manejo de los pacientes

Para la detección de las posibles reacciones adversas atribuidas a la administración del ATRA, se siguieron todas las evoluciones médicas de los pacientes mediante



revisión exhaustiva de las microhistorias y de las historias clínicas. Además, se obtuvieron datos relacionados con el manejo de estas en cada uno de los pacientes que las presentaron.

2.6. Procedimiento

La información fue obtenida de las historias clínica y la microhistoria individual, para lo que se empleó una planilla de vaciamiento en la que se recogieron los datos clínicos y de laboratorio necesarios del paciente en el momento del diagnóstico y durante su evolución con el tratamiento de inducción. Luego en la consulta se verificó la información obtenida de las historias clínicas y conjuntamente con el médico especialista se analizó la información para la confección de la hoja de recopilación de datos.

En todos los casos se recogieron los siguientes datos:

- ✓ Características socio-demográficas de cada uno de los pacientes.
- ✓ Datos clínicos: síntomas y signos.
- ✓ Exámenes complementarios realizados.
- ✓ Tipo morfológico clasificado.

Todos los casos de LPA estudiados fueron diagnosticados acorde con el criterio morfológico de la clasificación FAB (Tomas y Fernández-Rañada, 2015).

2.7. Descripción y operacionalización de las variables

La descripción y operacionalización de las principales variables empleadas en el estudio se describen en la Tabla II.

**Tabla II.** Operacionalización de las principales variables

VARIABLE	TIPO	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta el momento en que fue hospitalizado, en años cumplidos	Años Cumplidos
Sexo	Cualitativa nominal	Género al que pertenece la persona por sus condiciones genéticas	Hombre Mujer
Dosis	Cualitativa nominal	Se refiere a la cantidad del medicamento que se administra al paciente teniendo en cuenta el protocolo.	Adecuada (si cumple con lo establecido) Inadecuada (si no cumple)
Indicación	Cualitativa nominal	Se refiere a la prescripción del fármaco según el protocolo	Adecuada (si cumple con lo establecido) Inadecuada (si no cumple)
Reacciones Adversas	Categoría nominal	Reacciones nocivas que ocurren a las dosis habituales empleadas de ATRA, referenciadas o no en la bibliografía	Tolerables: Si continúa con la medicación. No tolerables: Si suspende la medicación. Pendientes de evaluación: Si los efectos adversos pueden ser no tolerables por



			situaciones específicas del paciente y se evalúa para suspender por un período y luego continuar la medicación.
--	--	--	---

2.8. Procesamiento estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el empleo del software SPS versión 23 y se consideró como valor significativo una $P < 0,05$.



Resultados y Discusión

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Universo y muestra

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 29 pacientes con LPA de acuerdo a los resultados del medulograma o del estudio molecular. La muestra quedó conformada por un total de 19 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y recibían tratamiento con ATRA como terapia de inducción.

Del total de pacientes, siete pertenecían al sexo masculino y 12 al sexo femenino, para un 37% y un 63%, respectivamente (Gráfico1), evidenciando una mayor incidencia de la enfermedad en las mujeres.

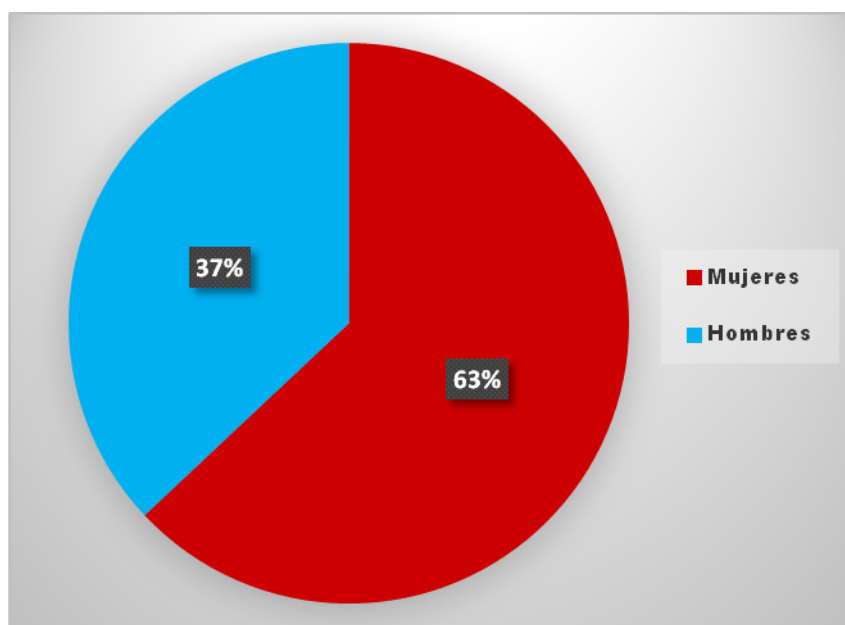


Gráfico 1. Distribución de la muestra según el sexo.

Los registros internacionales informan una frecuencia de LMA mayor en hombres que en mujeres y relaciones hombre: mujer para LPA equiparables. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud ha elaborado el GLOBOCAN 2000; acorde con este registro la incidencia de leucemia aguda en hombres es de 4.9/100 000 habitantes y para las mujeres de 4.0/100 000 habitantes (Ferlay y col., 2000). No obstante, en algunos estudios se ha observado mayor frecuencia de LPA en mujeres. Hipotéticamente se incriminan a los

estrógenos en la aparición de este tipo de leucemia por su participación en la formación de heterodímeros con los receptores retinoides involucrados en la patogénesis de la LPA (Douer, 2013). Los resultados obtenidos en esta investigación invierten la relación hombre: mujer observada internacionalmente.

La edad promedio fue de 40,4 años (rango de 25-61 años) y la enfermedad predominó en los pacientes de 31-40 años, lo que representó el 42,1% del total de la muestra estudiada (Gráfico 2). Además, la edad constituye un factor pronóstico relevante. Por ello, en los adultos mayores (> 60 años) la evolución de la enfermedad tiene un peor pronóstico por lo que pudieran esperarse mayores tasas de remisión y mejor pronóstico para los pacientes de la muestra en estudio, teniendo en cuenta esta variable.

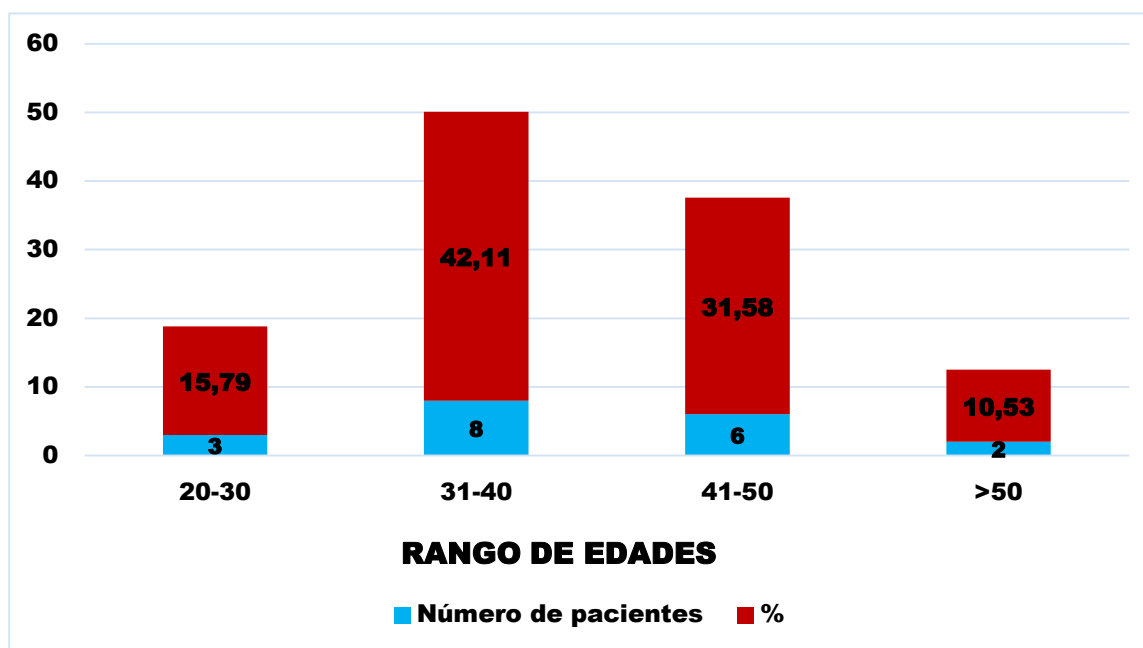


Gráfico 2. Distribución de la muestra según la edad

Los resultados obtenidos, además, apoyan la hipótesis de que la incidencia de la LPM se incrementa proporcionalmente con la edad, aproximadamente hasta los 55



años (rango de 20-50 años) y desciende luego de los 60 (Gráfico 2) (González-Salas y col., 2012).

Según los datos del registro del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (de 2000 a 2017), la incidencia anual (correspondiente a nuevos casos diagnosticados) ajustada por edad de la leucemia promielocítica aguda era del 0.23 por cada 100,000 personas. Durante ese período, la edad promedio de los pacientes con un diagnóstico de leucemia promielocítica aguda fue de 44 años, que es menor de la edad de pacientes con otras clases de leucemia mieloide aguda (NCI, 2017). Resultados similares a estos fueron encontrados en este estudio.

El incremento exponencial en la incidencia del cáncer con la edad ha sido fundamental para el desarrollo de la teoría de los múltiples estadíos de la carcinogénesis dada la probabilidad de acumular el espectro completo de mutaciones requeridas para que se suceda en el tiempo la transformación maligna (Martínez y de Goenaga, 2013).

El patrón etéreo habitual de la LPA, como lo muestran los resultados del estudio, se aparta característicamente de la epidemiología de las demás LMA, siendo el promedio de edad de la población afectada significativamente menor.

3.2. Criterios de evaluación para determinar la efectividad del ATRA en el tratamiento de la LPA

3.2.1. Cumplimiento del protocolo LPM-04 para el uso de ATRA

En el 100% de los pacientes, el ATRA fue indicado correctamente para el tratamiento de la LPA, correspondiéndose con lo descrito en la literatura y con los protocolos de actuación del Servicio de Hematología (MINSAP, 2004).

Este fármaco solamente se indica para el tratamiento de esta patología, ya sea para el tratamiento de inducción, de consolidación y mantenimiento porque como este fármaco puede provocar varias complicaciones por la gravedad de sus reacciones adversas sería muy riesgoso indicarlo para el tratamiento de una patología de menor complejidad.

La dosis indicada a cada uno de los pacientes del estudio se correspondió con lo establecido en el protocolo LPM-04, empleándose 45 mg/m²/día. Es necesario señalar que el criterio de selección de dosis tomada por el médico especialista se realiza en conjunto con el farmacéutico encargado del control del registro de medicamentos controlados de la farmacia intrahospitalaria.

3.2.2. Efectividad del ATRA

En la tabla III se muestran los valores hematológicos en sangre periférica y la cifra de promielocitos en la médula ósea antes de iniciarse el tratamiento con ATRA.

Tabla III. Datos hematológicos antes del comienzo de la inducción

Variables	Mediana	Rango	Valores normales
Hemoglobina (g/L)	9,0	5,0-12,3	Mujeres: 11,5 – 14,5 g/dL Hombres: 13,5 – 16,0 g/dL
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	5	0,5-201	4,5 – 10,5 x10 ⁹ /L
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	80	10-202	150 – 400 x 10 ⁹ /L
Promielocitos en la médula ósea (%)	80	40-90	

Como puede observarse, la mediana en cuanto a la cifra de hemoglobina fue de 9,0g/dL. Solamente dos pacientes (10,5%) presentaban antes de la inducción cifras de hemoglobina normales. Cuatro pacientes presentaron leucocitosis (cifra de glóbulos blancos por encima de 11 x10⁹/L), cinco de ellos presentaban leucopenias (valores menores de 3-3,5 x10⁹/L) y en diez de ellos se encontraron valores de leucocitos normales (4,5-10,5 x10⁹/L).

En los cuatro pacientes con leucocitosis inicial se empezó inmediatamente el tratamiento con la combinación de ATRA y quimioterapia desde el inicio de la inducción. Uno de ellos con cifra de 201 x10⁹/L recibió un esquema de “3 + 7” con daunorrubicina y arabinósido de citosina (ARA-C) (100mg/m²/día EV) durante una semana y seis días después de concluido el mismo los leucocitos descendieron a 9 x 10⁹/L y se comenzó con el ATRA. En los tres casos restantes, se asoció ARA-C al ATRA.



En relación al conteo de plaquetas, el 36,8 % de los casos (siete pacientes) tenía una cifra de plaquetas menor de $30 \times 10^9/L$ y en el 42,1 % (ocho pacientes) las cifras se encontraban por debajo de los valores normales (menos de $150 - 400 \times 10^9/L$).

Diez enfermos (52,6%) tuvieron algún tipo de hemorragia, en su mayor parte ligera o moderada manifestándose en forma de petequias en miembros inferiores, dos presentaron hemorragias nasales y un paciente desarrolló hemorragia gingival. En nueve (47,3 %) se confirmó la evidencia biológica de coagulación intravascular diseminada (CID), muy característica en pacientes que presentan esta enfermedad.

La CID es un proceso patológico que se produce como resultado de la formación excesiva de trombina, y que induce el consumo de factores de coagulación y plaquetas en la sangre. El organismo pierde el control homeostático de la coagulación, generando de manera excesiva trombina y plasmina, lo que produce la aparición de hemorragias en diferentes partes de cuerpo, trombosis obstructivas de la microcirculación, necrosis y disfunciones orgánicas. Es una enfermedad caracterizada por una activación difusa y simultánea de los sistemas endógenos tanto de la coagulación como de la fibrinólisis que provocan trastornos en la microcirculación y una función endotelial defectuosa; el depósito de pequeños trombos en la circulación conduce finalmente a la disfunción orgánica múltiple y en algunos casos a la muerte (Rey, 2016)

Esta sintomatología es la manifestación clínica más importante en el momento del diagnóstico de LPA y se presenta en más del 90% de los pacientes. Sin embargo, algunos han señalado que la fibrinólisis primaria puede desempeñar una función central en la patogenia de esta coagulopatía, lo que ha provocado un reanálisis de la patogenia de este trastorno hemorrágico, así como del uso de la heparina en esta situación (Brecciaa y Lo Coco, 2016).

Estos son aspectos de gran importancia ya que esta coagulopatía es la principal causa de muerte temprana, antes del inicio del tratamiento de la enfermedad o en los primeros días de la terapéutica antileucémica (Yoshiko y col., 2016).

La confirmación de CID se realizó mediante la determinación de fibrinógeno, el conteo de plaquetas y el aumento de dímero D (productos de degradación de la



fibrina detectados cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina) (Rey, 2016).

Los pacientes con hemorragias moderadas o severas recibieron tratamiento de apoyo con concentrado de plaquetas para mantener el conteo entre $30-50 \times 10^9 /L$ y plasma fresco congelado (PFC) para mantener el fibrinógeno $> 50 \text{ mg/dL}$, así como concentrado de eritrocitos si la hemoglobina era menor de $8,0 \text{ g/L}$. Solamente en dos casos se hizo necesario emplear un antifibrinolítico: el ácido tranexámico (500mg).

En la era “pre-ATRA”, tanto la heparina como los antifibrinolíticos tuvieron un lugar en el intento de balancear el desequilibrio hemostático que se produce en los pacientes con LPA que presentan CID. Pero en la actualidad no son recomendados; incluso el grupo PETHEMA demostró que el uso de ácido tranexámico como preventivo, no impactaba en el desarrollo de hemorragia y en cambio podría ser riesgoso incorporarlo a los esquemas con ATRA (Choudhry y DeLoughery, 2016).

En el caso de los dos pacientes a los cuales se les administró este fármaco, el sangrado persistió a pesar de las medidas de apoyo tomadas (uso de concentrado de plaquetas y plasma fresco congelado), por lo que su uso fue justificado. Adicionalmente, se realizó en ambos el estudio de α -2 antiplasmina y α -1 antitripsina mostrando valores muy por debajo de los normales con evidencia de predominio de nucleólisis y proteólisis.

El estudio citogénico se les realizó a los 19 pacientes y no se obtuvieron metafases en dos de ellos. De los 17 pacientes con metafases analizables, 13 (76,4 %) tenían la $t(15; 17)$ y en los dos restantes el estudio molecular fue positivo al gen de fusión PML-RAR α . En dos casos se caracterizó del sitio de ruptura: en uno de ellos el sitio BCR1/BCR2 y en el otro el BCR3.

En cuanto a la variante morfológica, tres casos presentaron LPA de tipo hipogranular (15,8%) y los restantes pacientes presentaron la variante hipergranular (84,2%), resultados que coinciden con lo informado en la literatura para este padecimiento (Mandelli y col., 2012).

Se conoce que la LPA se caracteriza citogenéticamente por la presencia de una translocación balanceada, $t(15;17)$, que no se ha observado en otros tipos de leucemias y, por lo tanto, se considera un marcador específico de esta enfermedad

en su variante microgranular o de la rara crisis blástica promielocítica que puede presentarse en la leucemia mieloide crónica. A pesar del desarrollo de las técnicas citogenéticas, se plantea que alrededor del 10-20% de las LPA muestran un cariotipo aparentemente normal (De Thé y col., 2017).

Mediante esta translocación se forma en el brazo largo del cromosoma 15 un gen híbrido PML/RARA que da lugar a un RNA anormal de fusión llamado PML/RARA. Esta alteración molecular puede estar presente en algunos casos en que no se vea la t (15; 17) y constituye una prueba de gran valor en el diagnóstico y estudio evolutivo de la LPM, fundamentalmente para la determinación de la persistencia de la enfermedad con las características de enfermedad mínima residual y para la determinación de las remisiones y recaídas moleculares (Platzbecker y col., 2016).

En la totalidad de los pacientes hubo una infiltración de médula ósea de más del 30 % de promielocitos caracterizados por abundantes granulaciones, numerosos bastones de Auer en empalizada y nucléolos poco visibles. Estos datos morfológicos se han descritos ampliamente en la bibliografía consultada.

Durante la inducción y al finalizar este periodo se repitieron algunos ensayos de laboratorio para determinar la respuesta hematológica de los pacientes al ATRA (Tabla IV).

Tabla IV. Datos hematológicos al terminar la inducción con ATRA

Días en obtener la respuesta		
Tipo de respuesta	Mediana	Rango
Remisión completa	43	27-81
Inicio del aumento de los leucocitos	6	4-12
Cifra máxima de leucocitos	11	4,2-65
Inicio del aumento de las plaquetas	12	5-19
Normalización del recuento plaquetario	27	9-56
Desaparición de la coagulación intravascular diseminada	13	9-22



De acuerdo a los resultados observados en la tabla, el inicio del aumento en el recuento leucocitario se produjo a los seis días, alcanzándose la cifra máxima a los once días. Solamente un paciente presentó una respuesta retardada en la normalización leucocitaria (65 días). La mayor parte de los pacientes con leucocitosis normalizaron sus recuentos después del tratamiento con ARA-C. Para el caso de las plaquetas los valores se normalizaron a los 27 días; la CID comenzó a desaparecer a los 13 días.

En 16 de los casos (84,2 %) se obtuvo remisión completa en una mediana de tiempo de 43 días (rango 33-81 días); tres enfermos murieron, dos de ellos en la segunda y tercera consolidación y una paciente a las 26 horas del inicio del tratamiento de inducción para un 1% de mortalidad precoz. No se presentó ningún caso de enfermedad resistente. Las tres muertes fueron secundarias a la asociación de hemorragia e infección.

En general, nuestros resultados coinciden con la información previamente publicada y reafirman la eficacia del ATRA en la inducción de la RC en la LPM y la importancia de continuar las investigaciones para tratar de definir cuál es la óptima estrategia terapéutica después de la remisión. El porcentaje de RC (84,2 %) obtenido en este estudio se encuentra dentro del rango de los porcentajes de RC comunicados en la literatura en casos de LPM tratados con ATRA.

La supervivencia libre de eventos y la supervivencia total se consideran estadísticamente significativas, con valores de $98 \% \pm 2 \%$ y $91 \pm 3 \%$, $p = 0,05$, respectivamente) a los dos años.

El descubrimiento de la efectividad del ATRA para tratar LPA ha sido revolucionario, aunque desafortunadamente los trastornos de la hemostasia como el sangrado y en menor medida la trombosis son cuestiones difíciles que impiden que muchos pacientes sobrevivan, especialmente en los que presentan un número elevado de leucocitos al diagnóstico.

La combinación del número de glóbulos blancos y plaquetas en el diagnóstico es utilizada para diferenciar a los pacientes en tres categorías de riesgo de recidiva, pero también de presentar estas complicaciones durante la inducción (Vizueth y col., 2017).

3.2.3. Principales reacciones adversas y complicaciones asociadas al uso del ATRA. Manejo de los pacientes

Para la detección de las posibles reacciones adversas atribuidas a la administración del ATRA, se siguieron todas las evoluciones médicas de los pacientes mediante revisión exhaustiva de las microhistorias y de las historias clínicas.

Por medio de este análisis se determinó que 15 de los pacientes en tratamiento con ATRA durante la inducción (78,9%) manifestaron reacciones adversas (Gráfico 3).

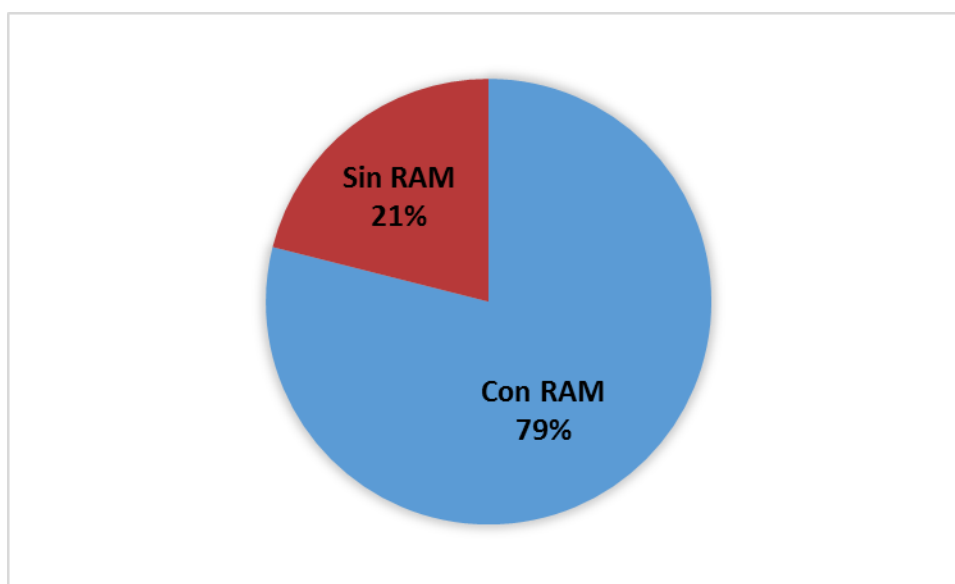


Gráfico 3. Ocurrenca de reacciones adversas por tratamiento con ATRA

En el gráfico 4 se relacionan las reacciones adversas más frecuentes que se manifestaron en los pacientes debido al tratamiento con ATRA.

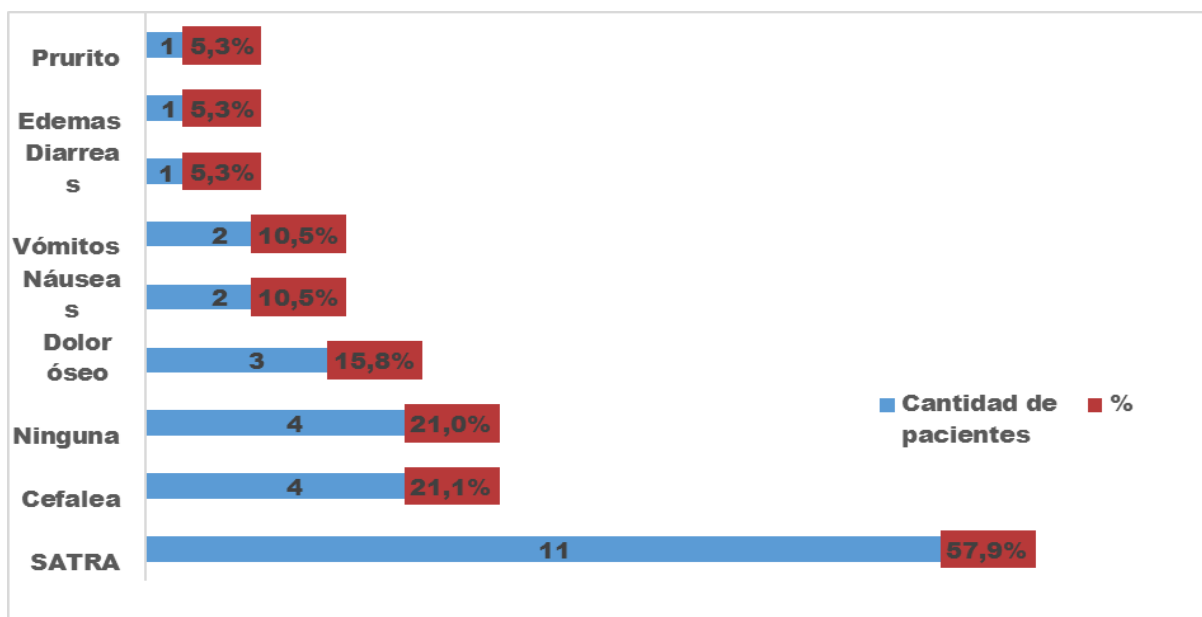


Gráfico 4. Tipos de reacciones adversas más frecuentes

Como puede observarse el síndrome del ATRA (SATRA) o síndrome de diferenciación fue la reacción adversa que más se manifestó en la muestra estudiada, presentándose en 11 pacientes (57,9%) con un promedio de aparición de once días después de iniciado el tratamiento con ATRA (rango 0–14 días) y coincidiendo con lo informado por otros autores (Rogers y Yang, 2012).

El llamado “Síndrome del ATRA” (SATRA) lo describió por primera vez Frankel, en 1996. La resistencia al fármaco se produce por una reducción progresiva de sus niveles plasmáticos provocada por la inducción enzimática de la citocromo-oxidasa P450 y de proteínas transportadoras de membrana (CRABP) a nivel hepático, lo que determina una menor biodisponibilidad del fármaco. Esto supone que las remisiones completas conseguidas con ATRA recaen en breve plazo si no se aplican otras medidas complementarias (del Pozo y col., 2001).

Se han señalado variaciones regionales en cuanto a este síndrome, pues en Francia se asocia frecuentemente con leucocitosis, mientras que en los Estados Unidos se han presentado algunos casos sin esta asociación. Por otra parte, en Japón se ven cifras muy altas de leucocitos secundarias al ATRA, pero sin SATRA y en China este síndrome resulta raro, así como las cifras muy elevadas de leucocitos.



La causa aun no se conoce, aunque se han propuesto varios mecanismos para explicar su origen. En primer lugar, se ha planteado su relación con la liberación de citocinas vasoactivas y por otra parte con el aumento de moléculas de adhesión en la superficie de las células mieloides, así como con las propiedades migratorias que adquieren las células leucémicas a medida que se diferencian. Más recientemente se ha comentado que el factor de necrosis tumoral α , la interleucina 1β y la interleucina 6 pudieran intervenir en la aparición de este síndrome (Douer, 2013).

La confirmación de SATRA en estos pacientes se determinó por la existencia de tres o más de las manifestaciones características de esta complicación: fiebre (presentada por todos los pacientes), disnea (siete pacientes), infiltrados pulmonares intersticiales (cuatro pacientes), derrame pleural y/o pericárdico (seis pacientes) y aumento de peso y/o edemas periféricos (cinco pacientes).

Inmediatamente después de la confirmación del síndrome de diferenciación, se comenzó el tratamiento con Dexametasona (7-10 mg/m²/dosis) endovenosa cada 12 horas, hasta la remisión del mismo.

La cefalea fue la segunda RAM de mayor aparición que ocurrió en cuatro pacientes (21,1%), seguida de los dolores óseos que se manifestaron en tres pacientes (15,8%). Otras reacciones que se presentaron fueron las náuseas, vómitos, diarreas, edema y prurito. Estos últimos efectos fueron en su mayor parte transitorios y bien tolerados.

En aquellos pacientes donde la aparición de la RAM se presentó con mayor frecuencia o intensidad que lo normal, fue necesario suspender el tratamiento con ATRA, incidiendo esta problemática en el 5,3% de la muestra (un paciente que presentó disfunción diastólica grado I). En este caso se comenzó la reinducción con trióxido de arsénico (TOA).

Varios estudios han confirmado la eficacia de TOA en el tratamiento de LPA recurrente después de regímenes previos basados en ATRA (Ghavamzadeh y col., 2011). Como agente único, también ha inducido remisiones duraderas en pacientes con LPA de reciente diagnóstico (Abaza y col., 2017)

En tres pacientes (15,8%) se disminuyó la dosis del medicamento para evitar complicaciones mayores.



En general podemos decir que, de la totalidad de pacientes tratados con ATRA, el 78,9% toleró la medicación (15 pacientes), el 5,3% (un paciente) no la toleró y se hizo necesario la suspensión del tratamiento y en el 15,8% de casos (tres pacientes) se varió la dosis del medicamento (Tabla V).

Tabla V. Categorías de reacción adversa para el ácido transretinoico en función de la tolerancia o no a la medicación

	Cantidad de pacientes	%
Tolerable	15	78,9%
No tolerable	1	5,3%
Evaluable	3	15,8%

Los resultados de este estudio coinciden con la información previamente publicada y reafirman la eficacia del ATRA en la inducción de la RC en la LPM y la importancia de continuar las investigaciones para tratar de definir cuál es la óptima estrategia terapéutica a seguir después de la remisión para evitar recaídas en estos pacientes.

La respuesta hemopoyética al ATRA fue progresiva con una normalización escalonada de las alteraciones de la sangre periférica, como ya ha sido señalado. Diferentes trabajos han evidenciado una rápida mejoría, generalmente dentro de las primeras 48 horas, de las alteraciones de la coagulación en la LPM tratada con ATRA y su normalización en las primeras semanas (Coombs y col., 2015). En la mayor parte de los casos, tanto las hemorragias como las evidencias de CID, se resolvieron sin necesidad de usar heparina u otro antifibrinolítico (excepto en los dos casos ya comentados).

La respuesta de los leucocitos se caracteriza por un aumento progresivo que comienza poco después del inicio de la terapéutica y que frecuentemente alcanza sus cifras máximas entre el día 7 y el 14 (Efficace y col., 2014), resultados que coinciden con los obtenidos en el presente estudio.



El aumento de la maduración mieloide ocurre gradualmente con desaparición de los promielocitos alrededor de los días 15 y 25, y pueden verse células con aspecto monocitoide y neutrófilos con bastoncillos de Auer (Ma y col., 2016).

Se ha comentado que después de tres a cuatro semanas de tratamiento, puede haber una disminución transitoria de los leucocitos a valores subnormales, tal como ocurrió en algunos de nuestros casos, lo que se considera puede representar la eliminación final de un gran número de células neoplásicas con posterior resurgimiento de elementos hematopoyéticos normales. La elevación de las plaquetas se produce habitualmente después de la de los leucocitos y su normalización alrededor de los 25 a 30 días (Efficace y col., 2014), tal y como se observa en los resultados obtenidos en la muestra de pacientes evaluada.

Finalmente, se presentó un espectro de reacciones secundarias similares a las comunicadas previamente (Tallman, 2010), donde la que más se manifestó fue el síndrome de diferenciación o SATRA.

El pronóstico de la leucemia promielocítica aguda se ha modificado gracias a la terapia de diferenciación con ácido transretinoico que disminuye el riesgo de muerte temprana, secundario principalmente a alteraciones hemostáticas como la coagulación intravascular diseminada. La mayor parte de los regímenes de tratamiento incluye la combinación de una antraciclina (idarrubicina, daunorrubicina) con ácido transretinoico (Ramos-Peñafiel y col., 2011). A pesar de que la efectividad de la quimioterapia convencional en el mantenimiento de la RC en la LPM es un tópico que se mantiene en discusión, con esa conducta se ha comunicado una supervivencia a los 5 años del 30 al 50 % (Park, 2011).

En países en vías de industrialización, como el nuestro, estas estrategias de tratamiento aún son complicadas debido a la baja disposición inmediata del ácido al-transretinoico, por ser un medicamento de importación y muy costoso. No obstante, los avances científico-técnicos y la voluntad del gobierno cubano de mantener la atención médica en uno de los primeros lugares a nivel mundial, han ayudado a realizar diagnósticos más precoces y precisos. Conjuntamente con la introducción de tratamientos novedosos, han hecho que cambie sustancialmente la historia natural y con ella la evolución y el pronóstico de varias enfermedades, así como la sobrevida y



la calidad de vida de los pacientes. Una de las ramas que más se ha beneficiado es la hematología. Los síndromes mielo y linfoproliferativos, los trastornos de la coagulación, las hemoglobinopatías, las gammapatías monoclonales, las leucemias agudas, etc., han sido favorecidos por estos logros. Sin embargo, la leucemia promielocítica (LPM), variedad M3 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 radical en cuanto a manejo, sobrevida e, incluso, posibilidades de curación de los pacientes. 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 mieloide 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.

Antes del año 1991, en que se introdujo en nuestro país el ácido retinoico, medicamento incorporado por hematólogos chinos a finales de los años 80 en el tratamiento de la LPM, la mortalidad de los pacientes con esta variedad de leucemia a los 3-4 años después del diagnóstico era superior al 98 %. Es justo resaltar que Cuba, junto con China, Francia y Estados Unidos, fue de los países pioneros en introducir el novedoso tratamiento de diferenciación de las células leucémicas mediante el ATRA; a partir de entonces, en nuestro país se han llevado a cabo diferentes protocolos de tratamiento en los que el eslabón principal fue este medicamento y con los que paulatinamente se han logrado resultados cada vez más alentadores en cuanto al porcentaje de remisiones, de sobrevida y de posible curación de la enfermedad.



Conclusiones



CONCLUSIONES

1. En la muestra evaluada, la enfermedad tuvo mayor predominio en el sexo femenino (12 pacientes) y la edad promedio fue de 40,4 años.
2. En el 100% de los pacientes, la indicación y la dosis del ácido transretinoico cumplieron con los criterios establecidos en el protocolo LPM-04 para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda.
3. Se consideró efectivo el tratamiento de inducción con ATRA, con un tiempo promedio de remisión completa de 43 días, un bajo porcentaje de mortalidad precoz (1%) y una elevada supervivencia libre de eventos y supervivencia total a los dos años ($98 \% \pm 2 \%$ y 91 ± 3 , respectivamente).
4. El 78,9% de los pacientes que consumieron ATRA presentaron RAM, siendo el síndrome de diferenciación o SATRA el más frecuente con un 57,9% de prevalencia.



Recomendaciones



RECOMENDACIONES

- ❖ Continuar la evolución de los pacientes incluidos en este estudio para actualizar los datos en relación a la efectividad del ATRA.
- ❖ Comparar la efectividad del ATRA con la del trióxido de arsénico en el tratamiento de inducción en pacientes con LPA.



Bibliografía



Bibliografía

1. Abaza, Y., Hagop, K., García, G., Estey, E., Borthakur, G., Jabbour, E., Faderl, S., O'Brien, S., Wierda, W., Pierce, S., Brandt, M., McCue, D., Luthra, R., Patel, K., Kornblau, S. (2017). Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*; 129 (10).
2. Acuña, L. y colaboradores. (2014). Manual de enfermería oncológica. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer.
3. Adhanom, T. (2013). Tratamiento del cáncer. [En línea] Disponible en: <http://www.who.int/es> [Último acceso: 9 Abril 2018].
4. AEAL. (2015). Mieloma y Leucemia. Leucemia Mieloide Aguda. Información general para pacientes y familiares., Madrid: AEAL, Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia.
5. Cano, RG. (2018). Sarcomas: etiology and symptoms. 2 (2), p. 14.
6. Alfonso, I. y colaboradores. (2014). Formulario Nacional de Medicamentos, La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
7. Alfonso, G. y colaboradores. (2017). Linfomas, s.l.: Sociedad Argentina de Hematología.
8. American Cancer Society. (2015). [En línea] Disponible en: <https://www.cancer.org> [Último acceso: 3 abril 2018].
9. American Cancer Society. (2016). [En línea] Disponible en: <https://www.cancer.org> [Último acceso: 15 Abril 2018].
10. Anand, P., Kunnumakkara, R., Sundaram, C., Harikumar, K., Tharakan, S., Lai, O., Sung, B. (2017) Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*; 25 (9): 2097-116.
11. Anon. (2018). National Cancer Institute. [En línea] Disponible en: <https://www.cancer.gov> [Último acceso: 18 Junio 2018].
12. Batista, N y Antón, O. (2012). Análisis espacial del diagnóstico tardío vs. mortalidad: una herramienta para apoyar estudios sobre el cáncer. Villa Clara. Cuba.



13. Bencomo, B., Herrera, L. (2017). Clinical-epidemiological characterization of lymphomas on pediatric ages in Pinar del Río, 2010-2016. Volumen 21, p. 7.
14. Bess, S., Alonso, I. y Torres, R. (2017). Anuario estadístico de salud, La Habana: Ministerio de Salud Pública.
15. Campos Á., Nájera J., Uriarte, J., García, C. (2016). Treatment with arsenic trioxide in a patient with relapsed acute promyelocytic leukemia t (15; 17): a case report, Ciudad México: s.n.
16. Carrillo, R. y colaboradores. (2004). Síndrome del ácido transretinoico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. 140 (7).
17. Chemocare. (2018). [En línea] Disponible en: <http://www.chemocare.com> [Último acceso: 12 mayo 2018].
18. Chen, GQ., Shi, XG., Tang, W., Xiong, SM., Zhu, J., Cai, X. (1997). Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells. Blood; 89: 3345-53.
19. Chen, Y., Kantarjian, H., Wang, H., Cortes, J., Ravandi, F. (2012). Acute promyelocytic leukemia: a populationbased study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. Cancer; 118 (23): 5811-5818.
20. Choudhry, A., De Loughery, TG. (2016). Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. American Journal of Hematology; 87: 596-603.
21. Coit, D., Thompson, JA, Algazi A., Andtbacka, R. (2016). Melanoma. 14(4), p. 24.
22. Coombs, C., Tavakkoli, M., Tallman, MS. (2015). Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. Blood Cancer Journal; 5: e304.
23. Ministerio de Salud Pública. (2005). Proyecciones de la salud pública en Cuba para el 2015. La Habana.
24. Douer, S., Santillana, L., Ramezani, C., Samanez, M., Slovak, M. (2003). Acute Promyelocytic Leukemia in Patients Originating in Latin America Is Associated with an Increased Frequency of the bcr1 Subtype of the PML/RARalpha Fusion Gene. British Journal of Haematology, Vol. 122, No. 4, pp. 563-570.



25. De la Flor, J. (2016). Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria. XX (6).
26. De Paula V, Cardoso V. (2015). Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia: report of a pediatric case in HC-UFTM., Belo Horizonte: Sociedad Brasileira de Pediatría.
27. De Thé, H., Pandolfi, P., Chen, Z. (2017). Acute Promyelocytic Leukemia: A Paradigm for Oncoprotein-Targeted Cure. *Cancer Cell*; 32 (5): 552 – 560.
28. De Gennaro, L. J., 2017. Leucemia linfocítica crónica. I(56).
29. Del Pozo, M., Cisneros, E., Solano, F., De La Fuente, Ml. (2001). El síndrome del ATRA como complicación del tratamiento en la leucemia promielocítica aguda. *Anales De Medicina Interna*; 18 (4): 195-200.
30. Douer, D., Preston, S., Chang, E., Nichols, PW., Watkins, KJ., Levine, AM. (1996). High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*; 87: 308-13.
31. Efficace, F., Mandelli, F., Avvisati, G., Cottone, F., Ferrara, F., Di Bona, E. (2014). Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*; 32 (30): 3406-12.
32. Restrepo, MT., y colaboradores. (2006). Manual de Agentes Carcinógenos. Bogotá: S.N.
33. Fenaux, P., Le Deley., MC., Castaigne, S. (1993). Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*; 82 (11): 3241-3249.
34. Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., Parkin, DM. (2001). Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon: IARC.
35. Fuentes, M., y colaboradores. (2015). Results of acute myeloid leukemia treatment. Analysis of 63 patients between 2010-2014. *J Clin Oncol.*; 1(8).



36. Ghavamzadeh, A., Alimoghaddam, K., Rostami, S. (2011). Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.*; 29 (20): 2753-2757.
37. González, W., Olarte, I., Gutiérrez, M., Montaña, E. (2012). Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. *Revista Médica Instituto Mexicano de Seguro Social*; L (2), pp. 167-171.
38. Hernández P. (1995). Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido retinoico. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, p. 21.
39. Hernández C. (2015). Leucemia Mieloide Aguda Diagnóstico, Estudio Y Tratamiento., La Habana: Ciencias Médicas.
40. Hernández C. (2017). Leucemia Mieloide Aguda. Diagnóstico, Estudio Y Tratamiento., La Habana: Ciencias Médicas.
41. Huang, M., Ye, Y., Chen, S., Chai, J., Lu, J., Zhao, L. (1988). Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*; 72: 567-72.
42. INEGI. (2016). "Estadísticas A Propósito Del Día Mundial Contra el cáncer, Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
43. INEGI. (2018). Estadísticas A Propósito Del Día Mundial Contra El Cáncer., Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
44. Lagunas, F. (2015). Acute Myeloid Leukemia in adults: A comparative study of treatment and prognosis by age groups. *Blood*; 15 (3).
45. Ma, Y., Liu, L., Jin, J., Lou, Y. (2016). All-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *PLoS One*; 11 (7): e0158760.
46. Mandelli, F., Avvisati, G., Lo Coco, F. (2012). Advances in the Understanding of Acute Promyelocytic leukemia. *Rev. Clin. Exp. Hematol*; 6 (1): 60-71.
47. Martínez, O., de Goenaga, I. (2003). Frecuencia de las leucemias agudas en relación con la edad del diagnóstico. *Rev Fac Med UN Col*; 51: 66-71.
48. Massimo, B., Lo-Coco, F. (2014). Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Research*; 133 S2: S112–S116



49. Mela, MJ., Jiménez, AD., Dick, H. (2017). Clinical evaluation and response to treatment of patients with acute myeloid leukemia. Multicenter Study. XXI (1), p. 7.
50. National Cancer Institute. (2018). PDQ® Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponible en www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatmentpdq. Consultada el 27 de mayo de 2018.
51. NCBI (2018). National Center for Biotechnology Information, [En línea] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> [Último acceso: 15 junio 2018].
52. OMS. (2018). Cáncer, s.l.: Organización Mundial de la Salud.
53. Park, JH., Qiao, B., Panageas, KS. (2011). Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood*; 118 (5): 1248-1254.
54. Platzbecker, U., Avisati, G., Cicconi, L. (2016). Improved Outcomes with Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared with Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol*; 2 (5): 112-19.
55. Real Academia Española. (2014). Cáncer. En: *Diccionario de la lengua española*. Madrid: S.L.U. Espasa Libros.
56. Ramos, Ch., Montaña, E., Martínez, A., Castellanos, H., Olarte, I., Zamora, J., Rozen, E., Martínez, C. (2011). Experiencia del tratamiento de la leucemia aguda promielocítica en una institución de la Ciudad de México. *Rev Hematol Mex*; 12 (3): 125-130.
57. Rego, EM., Santana-Lemos, BAA., Tamarozzi MB. (2008). Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia: pathogenesis and risk factors. *Rev Bras Hematol Hemoter.*; 30 (suppl.2): 33-6.
58. Rey, I. (2016). Management of bleeding in acute promyelocytic leukemia. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología.
59. Robbins, S., Cotran, R. S. y Kumar, V. (2003). Manual de patología estructural y funcional. Ciudad México: MCGRAW-HILL.



60. Rogers, JE., Yang, D. (2012). Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract.*; 18(1): 109-14.
61. Sánchez, PE., Suárez C., Machado Y., Hernández P. (2018). Comportamiento de cáncer bucal en el Hospital General Docente "Octavio de la Concepción de la Pedraja". *Revista Información Científica*; 97(2).
62. American Cancer Society. (2016). [En línea] Disponible en: www.cancer.org [Último acceso: 5 marzo 2018].
63. Tallman, MS., Manji, GA. (2011). Don't just stand there, do something: Strategies for the prevention of early death in acute promyelocytic leukemia- A commentary. *Blood Cells Mol. Dis.*; 46: 173-174.
64. Tallman, MS. (2010). Updates on the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*; 8 (2): 89-90.
65. Tiago, V., Cardoso, V., Alves, C. (2015). Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia: report of a pediatric case in HC-UFTM. *Residência Pediátrica*; 5 (3):135-138.
66. Tomas, JF. Fernández, JM. (2005). About the increased frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos: the experience from a center in Spain. *Blood*; 88: 2357.
67. Vargas, C., Castaño, R. (2015). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETS). *XXV(2)*, p. 12
68. Vizueth, A., Belem, E., Ramírez, D., López, J., Ramírez, D. (2017). Síndrome de ATRA. *Rev. Ped. Elec. [en línea]*; 14 (2).
69. Walter, J. (2015). *La Leucemia*, Nueva York: Leukemia & Limphoma Society.
70. Wang, ZY., Chen, Z. (2018). Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*; 111 (5): 2505-2515.
71. Yoshiko, A., Nakaya, A., Hotta, M., Fujita, S. (2016). Disseminated intravascular coagulation observed following treatment with gemtuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute promyelocytic leukemia. *Japan Molecular and Clinical Oncology*; 5: 31-34, 2016.