

Leucemia promielocítica de reciente diagnóstico. Tratamiento con trióxido de arsénico de producción nacional.

Autoría principal

Carlos R. Hernández Padrón¹.

Otros autores

Porfirio Hernández Ramírez¹, Elvira Dorticós Balea¹, Sergio Machín García¹, Andrea Menéndez Veitía¹, Alberto Arancibia Núñez¹, Alejandro González Otero¹, Luis Ramón Rodríguez¹, Adís Gutiérrez Díaz¹, Onel Avila Cabrera¹, Lissete Cano Izquierdo¹, Edgardo Espinosa Estrada¹, Ana Simón Pita¹, Ana Amor Vigil¹, Kalia Lavaut Sanchez¹, Rosa M. Lam Díaz.

Entidad ejecutora

¹Instituto de Hematología e Inmunología.

Autor para correspondencia

Carlos R. Hernández Padrón.

Instituto de Hematología e Inmunología.

Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800 Cuba.

Telef. 6438268, 6438694 Fax 6 442334.

e-mail: chdezp@infomed.sld.cu.

Aporte científico de cada autor al resultado

- ✓ Dr. **Carlos Hernández Padrón** (25%): Investigador principal. Atención de los enfermos durante la hospitalización y seguimiento en la consulta externa de adultos. Control estadístico general. Confección del informe final.
- ✓ Dr. **Porfirio Hernández Ramírez** (10%): Asesor general de la investigación.
- ✓ Dra. **Elvira Dorticós Balea** (4%): Atención de los enfermos en la consulta externa de adultos.
- ✓ Dr. **Sergio Machín García** (5%): Atención de los enfermos durante la hospitalización y seguimiento en la consulta externa pediátrica. Control estadístico de los casos pediátricos.
- ✓ Dra. **Andrea Menendez Veitía** (5%): Atención de los enfermos durante la hospitalización y seguimiento en la consulta externa pediátrica.
- ✓ Dr. **Alberto Arancibia Núñez** (5%): Atención de los enfermos durante la hospitalización y seguimiento en la consulta externa pediátrica.
- ✓ Dr. **Alejandro González Otero** (5%): Atención de los enfermos durante la hospitalización y seguimiento en la consulta externa pediátrica.
- ✓ Dr. **Luis Ramón Rodríguez** (3%): Atención de los enfermos durante la hospitalización.
- ✓ Dra. **Adís Gutiérrez Díaz** (5%): Atención de los enfermos durante la hospitalización y seguimiento en la consulta externa pediátrica.
- ✓ Dr. **Onel Avila Cabrera** (3%): Atención de los enfermos durante la hospitalización.
- ✓ Dra. **Lissete Cano Izquierdo** (3%): Atención de los enfermos durante la hospitalización.

- ✓ Dr. **Edgardo Espinosa Estrada** (3%): Atención de los enfermos durante la hospitalización.
- ✓ Dr. **Wilfredo Roque García** (5%): Atención de los enfermos durante la hospitalización y seguimiento en la consulta externa adultos.
- ✓ Dra. **Sandra Sardúy Sáez** (5%): Atención de los enfermos durante la hospitalización y seguimiento en la consulta externa adultos.
- ✓ Lic. **Ana Simón Pita** (5%): Responsable de los estudios hematológicos de los pacientes.
- ✓ Dra. **Ana Amor Vigil** (3%): Responsable de los estudios moleculares de los pacientes.
- ✓ Dra. **Kalia Lavaut Sanchez** (3%): Responsable de los estudios citogenéticos de los pacientes.
- ✓ Dra. **Rosa M. Lam Díaz** (3%): Realización del procesamiento estadístico y análisis del mismo.

Resumen

Los resultados de Cuba en el tratamiento de la leucemia promielocítica han estado al nivel de los países más desarrollados y a la cabeza de los países latinoamericanos. Nuestro país es uno de los pioneros a nivel mundial en el uso del trióxido de arsénico y el único en latinoamérica, como droga de primera línea en el tratamiento de inducción de los pacientes con leucemia promielocítica al inicio de la enfermedad. En 1997, investigadores chinos demostraron el efecto anti leucémico del trióxido de arsénico en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída y en el año 2000, nuestro centro comenzó a utilizar este medicamento, de producción nacional, en los pacientes que presentaban una recaída. Debido a los excelentes resultados obtenidos en el IHI (el 80% de estos enfermos logró una nueva remisión molecular), los resultados señalados en la literatura internacional con el trióxido de arsénico como droga de primera línea en el tratamiento de esta enfermedad al inicio de la misma y las ventajas de su mecanismo de acción sobre el ácido trans-retinoico, decidimos realizar esta investigación. El trióxido de arsénico a diferencia del ácido trans-retinoico, no solo induce la maduración del promielocito leucémico sino que además produce gran cantidad de efectos celulares que inducen a la diferenciación y apoptosis celular y además elimina el clon de células iniciadoras de la leucemia (responsables de las recaídas). En nuestro estudio (2008- 2011) se estudiaron 51 pacientes con leucemia promielocítica de reciente diagnóstico, el objetivo fue evaluar la efectividad del trióxido de arsénico como droga de primera línea en el tratamiento de esta enfermedad, estudiar el comportamiento clínico-hematológico de los enfermos, identificar las principales reacciones adversas y complicaciones, determinar el tiempo promedio para la remisión hematológica y comparar los resultados con los del protocolo LPM-03 de enfermos tratados con ácido trans-retinoico. Las reacciones adversas principales fueron hepatotoxicidad y cardiotoxicidad; solo 3 enfermos suspendieron definitivamente el medicamento y pasaron al esquema anterior de LPM-03. Hubo 5 muertes precoces. Los 43 pacientes que cumplieron el tratamiento alcanzaron la remisión hematológica a los 42,8 días como promedio. No hubo diferencias significativas en el tiempo para lograr la remisión hematológica, en la sobrevida global, ni en la libre de eventos entre el arsénico y el protocolo LPM-03. Sin embargo, se observó un incremento de la

sobrevida global de 85% (LPM-03) a 90,1% con el arsénico y todos los pacientes con 2 años mínimo de suspendido el tratamiento con arsénico no han tenido recaídas a diferencia del tratamiento con retinoico que existió un 20% de recaídas después de lograda la remisión y también se reportaron menos y más leves reacciones adversas con el arsénico. Se concluyó que el trióxido de arsénico es más eficaz como droga de primera línea en el tratamiento de la enfermedad de reciente diagnóstico, que se ha generalizado a los servicios de Hematología con ahorro significativo para Cuba.

Comunicación Corta

Introducción. Los resultados de Cuba en el tratamiento de la leucemia promielocítica (LPM) han estado al nivel de los países más desarrollados y a la cabeza de los países latinoamericanos y se han realizado aportes al conocimiento para el manejo de ésta enfermedad con los inductores de la maduración celular.

Nuestro país es uno de los países pioneros a nivel mundial en el uso del trióxido de arsénico (TOA) como droga de primera línea en el tratamiento de inducción de los pacientes con leucemia promielocítica al inicio de la enfermedad.

En 1997, investigadores chinos demostraron el efecto anti leucémico del TOA en el tratamiento de la LPM en recaída y ya en el año 2000 nuestro centro comenzó a utilizar éste medicamento, de producción nacional, en los pacientes que presentaban una recaída.

Debido a los excelentes resultados obtenidos en que el 80% de éstos enfermos logró una nueva remisión molecular, en los resultados señalados en la literatura internacional con el TOA como droga de primera línea en el tratamiento de la leucemia promielocítica al inicio de la enfermedad y en las ventajas de su mecanismo de acción sobre el ácido trans-retinoico que a diferencia de éste, no solo induce a la maduración del promielocito leucémico sino que además produce gran cantidad de efectos celulares que inducen a la diferenciación y a la apoptosis celular y además elimina el clon de células iniciadoras de la leucemia (responsables de las recaídas), es que nos motivamos a la realización de esta investigación.

Objetivos.

1. Evaluar la efectividad del trióxido de arsénico de fabricación nacional como droga de primera línea en el tratamiento de la leucemia promielocítica.
2. Estudiar el comportamiento clínico-hematológico de los enfermos.
3. Identificar las principales reacciones adversas y complicaciones.
4. Determinar el tiempo promedio para la remisión hematológica.
5. Comparar los resultados con los del protocolo LPM-03.

Resultados. En el estudio se incluyeron 51 pacientes; 35 adultos y 16 niños, 26 correspondieron al sexo femenino (51%) y 25 al masculino (49,0 %). La edad promedio de los enfermos fue de 29,7 años, rango de 4-67 años. Existió un predominio de la enfermedad en los mayores de 18 años (68,6 %).

La mayoría de los pacientes según el conteo de leucocitos al diagnóstico, resultaron de bajo riesgo (66,7 %), mientras que los de alto riesgo representaron el 33,3 % del total. El conteo de leucocitos en los pacientes de riesgo bajo tuvo un valor medio inicial de 3147,1 y el grupo de riesgo alto el valor medio fue de 35670,6. Se evidenció el

incremento de los leucocitos durante el transcurso del tratamiento, y se detectó como promedio de mayor leucocitosis los días 12,7 para los pacientes de riesgo bajo y 5,3 para los de riesgo alto.

La media de la hemoglobina al diagnóstico fue de 7,8 g/dl con un mínimo de 3 y un máximo de 11,8 g/dl. El conteo de plaquetas se comportó con una media de $22,5 \times 10^9/L$ y llegó a cifras normales a los 28,4 días de tratamiento como promedio.

28 pacientes (54,9 %) presentaron al diagnóstico coagulación intravascular diseminada (CID), el test de paracoagulación se negativizó como promedio a los 4,0 días de comenzado el tratamiento de inducción.

De los efectos adversos la hepatotoxicidad fue la reacción más frecuente, se presentó en 30 pacientes (58,8 %) seguido de la cardiotoxicidad en 12 (23,5 %), aquejaron dolores óseos 9 enfermos (17,6 %) y en orden decreciente le siguieron el síndrome de diferenciación celular, hipotensión postural, hiperpigmentación de la piel, náuseas y/o vómitos, queratoconjuntivitis, manifestaciones acroparestésicas y dolor abdominal.

De los 30 pacientes que presentaron hepatotoxicidad, 29 lo hicieron de forma asintomática. Esta reacción solo se manifestó por aumento de las enzimas hepáticas con una media de la TGP en 102.1 UI y de la TGO en 62.1 UI. La media del día de máximo valor de las transaminasas fue el 11,3 y el día promedio de normalización fue de 19,2, ninguno de estos pacientes requirió suspender el tratamiento. En uno de los enfermos se diagnosticó una infección por virus de la hepatitis C mediante técnicas de PCR.

De los 12 pacientes en los que se demostró prolongación del segmento QTc (como expresión de cardiotoxicidad por el TOA), 3 salieron del protocolo de forma definitiva, 1 por lesión isquémica del miocardio y 2 por arritmias ventriculares, en los otros 9 enfermos se suspendió el tratamiento de forma temporal por un tiempo promedio de 2,5 días hasta lograr una regresión del segmento QTc a valores normales y posteriormente se continuó el tratamiento con la dosis habitual del medicamento. En cuanto a los dolores óseos tuvimos una incidencia de un 17,8 %, este síntoma fue el de mayor significado para los pacientes.

Del total de la muestra solo 4 pacientes (7,8 %) presentaron un síndrome de diferenciación celular, por este motivo tuvimos dos fallecidos, uno el día 7 y el otro el día 20 de la inducción a pesar de que se tomaron todas las medidas de soporte vital, las causas de las muertes fue un cuadro de distrés respiratorio. En los otros 2 casos, el síndrome se manifestó por aumento de peso, edemas y hepatomegalia dolorosa, estos signos de alerta revirtieron en 48 horas con el empleo de esteroides y diuréticos sin necesidad de suspender el TOA. El síndrome de diferenciación celular y los dolores óseos fueron menos severos y de más fácil manejo que los presentados por los pacientes con el protocolo LPM-03, a diferencia de los protocolos anteriores en que se utilizó el ácido retinoico, con el TOA los pacientes no presentaron cefaleas ni el cuadro de pseudo tumor cerebral.

Durante la fase de inducción fallecieron 5 pacientes, 3 adultos y 2 niños que representaron el 9,8 % del total de casos, el tiempo promedio entre el inicio del tratamiento y el fallecimiento fue de 6,4 días. Todos se incluyeron dentro de la categoría de muerte precoz. Las causas de muerte fueron hemorragia cerebral en un paciente (1,9 %) y distrés respiratorio en cuatro (7,9 %), 2 como consecuencia del

síndrome de diferenciación celular ya señalado y los otros 2 por sufrir una hemorragia pulmonar.

La remisión hematológica completa (RHC) se alcanzó en los 43 pacientes que continuaron con el tratamiento de inducción con el TOA (84,31 % del total) a los 49,2 días como promedio (rango 30 - 90 días), a los 30 días lograron la remisión 16 pacientes (37,2 %); el día 45, 22 pacientes (51,2 %); el día 60, 4 pacientes (9,6 %) y a los 90 días 1 paciente (2,3 %), este paciente presentó una LPM secundaria a un Linfoma de Hodgkin, para lo cual llevó tratamiento con poliquimioterapia intensiva varios años antes.

Los pacientes con LPM tratados con el TOA de fabricación nacional tuvieron una probabilidad de supervivencia libre de eventos a los 60 meses de 90,1 %, mientras que en los tratados con el protocolo anterior (LPM-03) en que la droga principal fue el ácido trans-retinoico de los laboratorios Roche, fue del 77 %, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,41$) al comparar ambas curvas. La supervivencia global esperada a los 60 meses, a pesar de resultar ligeramente superior en el protocolo con TOA (90,1 %) que en el LPM-03 (85 %) tampoco resultó estadísticamente significativa ($p=0,88$) (Gráfico 1).

Varios de los pacientes que se incluyeron en el estudio llevan más de cuatro años con la enfermedad y con más de dos años con el tratamiento suspendido por haber concluido el esquema terapéutico y no hemos tenido que lamentar recaídas ni hematológicas ni moleculares. Es por éste motivo que la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global a los 60 meses se mantiene igual, en el 90,1 % de los casos.

Impacto científico. Pudimos comprobar que el TOA es más eficaz en el tratamiento de esta enfermedad. La aplicación del presente proyecto se encuentra enmarcada dentro de estos criterios y por tanto comprende un tema de gran actualidad científica y mantiene a Cuba al nivel de los países más desarrollados y a la cabeza de los latinoamericanos. Nuestro país es uno de los países pioneros a nivel mundial en el uso del TOA como droga de primera línea en el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica al inicio de la enfermedad y con excelentes resultados, que incluyen: mayor supervivencia global, menos y más leves reacciones adversas y no recaídas después de lograda la remisión, para un valor medio de dos años después de suspendido el tratamiento. Es de señalar que pacientes en este estudio con tiempo posterior al tratamiento cercano a 5 años, no han presentado aún recaídas y estarían curados de la enfermedad.

Impacto social. Es mayor el número de pacientes que se beneficia con este tipo de tratamiento, que se ha ido incrementando progresivamente. Antes de los años '90 del pasado siglo menos de un 10% de las personas que padecían esta variedad de leucemia lograban sobrevivir 2 ó 3 meses a la misma; sin embargo, en la actualidad el número de personas que logra una larga supervivencia y posterior curación pasan del 90% de los casos, con la reincorporación de los individuos a la sociedad con una vida completamente normal.

Impacto económico. Con el uso del TOA en el tratamiento de esta variedad de leucemia hay una marcada disminución del costo del tratamiento con relación a los

esquemas utilizados con anterioridad y además por ser un fármaco producido en Cuba se garantiza su disponibilidad. El costo de producción de un bulbo de TOA es de 2,01 dólares mientras que el de su similar extranjero y medicamento líder a nivel internacional varía entre 100 y 200 dólares el bulbo. Si tenemos en cuenta que un paciente consume 40 bulbos durante la inducción de la remisión equivalente a un costo promedio de 80,40 dólares, si consumiera los bulbos comerciales extranjeros gastaría entre 4,000 y 8,000 cada uno. Si también se considerara que 80 bulbos son necesarios durante la consolidación y mantenimiento el costo total sería 160,80 dólares adicionales con el TOA de fabricación nacional y entre 8,000 y 16,000 dólares si se empleara el equivalente extranjero.

Esto equivaldría a un total de 241,20 dólares cuando se usa el producto nacional y entre 12,000 y 24,000 dólares si se usara el fármaco comercial extranjero por enfermo. Esto representa ya una notable diferencia, pues equivale a un ahorro entre 11,758.80 y 23,758.80 dólares por paciente, si se tuviese que adquirir el producto extranjero.

Por otra parte si se analiza la posibilidad de tratamiento de 30 pacientes anualmente, promedio de nuevos casos en el país, el costo del TOA nacional representaría 7,230 dólares y entre 360,000 y 720,000 dólares si se comprara el fármaco extranjero. Esto hace evidente el gran ahorro que representa el trióxido de arsénico de producción nacional, pues la diferencia para el tratamiento de 30 pacientes, sería evidente, pues representa un ahorro entre 352,000 y 712,000 dólares anuales para el sistema de salud cubano.

Publicaciones

1. Thrombocytosis in patients with acute promyelocytic leukaemia during all-trans retinoic acid treatment. Losada R, Espinosa E, Hernández C, Dorticós E y Hernández P. Br J Haematol 1996, 95(4):704-5.
2. Parotid and central nervous system relapse during complete hematologic remision in acute promyelocytic leukemia. Mesa JR, Espinosa E, Losada R, Hernández C, Plasencia A y Hernández P. Haematologica; 84(6), 1999:565-6.
3. Complicaciones del tratamiento con ácido transretinoico en la leucemia promielocítica. Plasencia A, Espinosa E, Hernández C, Losada R, Mesa JR, Pérez A, Estrada M, y Hernández P. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter 2002;18(2)
4. Cardiotoxicidad en pacientes con leucemia aguda promielocítica tratados con altas dosis de antraciclinas. Losada R; Dorticós E; Porto D; Abreu J; Valiente J; Espinosa E; Hernández C; Mesa J R; Plasencia A; Ramón L; Agramonte O; Hernández P. Rev Cub Hematol, Inmunol Hemot. Vol 19 (2-3), 2003.
5. Uso del trióxido de arsénico (Arsenin ®) en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída. Hernández C, Machín S, Gómez M, Ramón L, Losada R, Agramonte O, Cruz F, Núñez A, Hernández P. Rev Cub Hematol Inmunol Med Transf 2007;23(1).
6. Trióxido de arsénico: una nueva luz en el tratamiento de la leucemia promielocítica. Hernández C; Espinosa E; Losada R; Ávila O; Hernández P. Rev Cub Hematol, Inmunol Hemot. Vol 24 (2),2008..
7. Tratamiento de la leucemia promielocítica al inicio de la enfermedad con trióxido de arsénico (ARSENIN®). Informe preliminar. Hernández-Padrón C, Gil-Agramonte M, Espinosa-Martínez E, González-Otero A, Arencibia-Núñez A, Hernández-Ramírez P. Rev Cub Hematol, Inmunol Hemot 2011;27(2):267-270.
8. Leucemia promielocítica de reciente diagnóstico. Tratamiento con trióxido de arsénico de producción nacional. (ARSENIN®). Hernández-Padrón C, Dorticós-Balea E, Machín-García S, Menéndez-Veitía A, González-Otero A, Avila-Cabrera O, Cano-Izquierdo L, Espinosa-

Estrada E, Simón-Pita A, Amor-Vigil A, Hernández-Ramírez P. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 2014 [citado 2014 Oct 5]; 30(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/216>