

Patogénesis y tratamiento de la alteración hemostática en la leucemia aguda promielocítica

F. Velasco, R. López-Pedreira y J.A. Páramo

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, y Servicio de Hematología. Clínica Universitaria de Pamplona.

La leucemia aguda promielocítica (LAP) es una variedad distinta dentro de las leucosis agudas no linfoblásticas (M3, según la clasificación FAB), caracterizada por unos rasgos morfológicos muy bien definidos y por la translocación cromosómica t(15;17), con puntos de rotura en el gen del receptor del ácido retinoico (RAR α) y en el gen promielocítico (PML) que da lugar al reordenamiento PML/RAR α ^{1,2}. Este subtipo de leucosis representa un 5-15% de las leucemias agudas mieloblásticas. Otras características conocidas son las de afectar a adultos jóvenes, cursar con leucopenia y tener un pronóstico favorable. Además, con las pautas de tratamiento actuales se puede conseguir la remisión completa en un 70% de los casos. Sin embargo, este tipo de leucosis se caracteriza por su frecuente asociación con una diátesis hemorrágica intensa que pone en peligro la vida del enfermo, y cuyo mecanismo patogénico no está aún totalmente comprendido¹⁻⁵.

Mecanismos patogénicos del trastorno hemostático

El mecanismo íntimo por el que se produce la coagulopatía que complica el curso de la LAP está sólo parcialmente identificado. Probablemente es el reflejo o resultado de la interacción de varios procesos, entre los que se incluyen: activación de la coagulación con depósito intravascular de fibrina (CID), hiperfibrinólisis, proteólisis generalizada y trombocitopenia⁴.

Desde las descripciones iniciales de Sultan et al⁵ la primera y más reconocida alteración ha sido la liberación por parte de estas células leucémicas de sustancias procoagulantes. En este sentido, han sido identificados varios tipos de actividad procoagulante, los cuales son capaces de activar al factor X a través de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. Entre éstos, se ha identificado a la actividad procoagulante derivada de las células tumorales o *cancer procoagulant* y el factor tisular (FT), y se ha podido comprobar que estas actividades procoagulantes, a diferencia de otros tipos de leucosis mieloblásticas, son más manifiestas en pacientes diagnosticados de LAP^{6,7}. El FT es un receptor celular para el factor VII, a través del cual se inicia la activación de la coagulación. En los pacientes con LAP, ha sido demostrada una relación entre las concentraciones de FT y la existencia o no de CID⁷. Más recientemente, se ha des-

critado cómo las células leucémicas pueden sintetizar citocinas. Los sobrenadantes de cultivos con células blásticas procedentes de pacientes con CID producen mayores cantidades de interleucina 1 (IL-1) que aquellos otros procedentes de células cuyos pacientes no tenían anomalías de la coagulación⁸. Además, esta IL-1 también puede iniciar potencialmente la coagulación, mediante la modificación de las propiedades hemostáticas de las células endoteliales (incremento del FT y disminución de la trombosmodulina), o induciendo la formación de FT en los monocitos⁹.

Sin embargo, la existencia de concentraciones normales de los principales inhibidores de la coagulación: antitrombina III (AT-III) y proteína C (PC), en el curso de la LAP, sugiere que deben participar en la coagulopatía de estos pacientes mecanismos adicionales a la CID¹⁰. En este sentido, la demostración de que las proteasas leucocitarias (elastasa, quimiotripsina y catepsina G) son capaces de degradar a los factores de la coagulación (fibrinógeno, FXIII, FV, FVII, FX, FVIII, FXII)^{11,12}, y la presencia de complejos entre estas proteasas y sus principales inhibidores (1-proteasa inhibidor o 1-antiquimiotripsina), que hemos puesto de manifiesto y también otros grupos de trabajo en pacientes con leucosis aguda mieloblástica, sugieren la existencia de otros mecanismos de producción de esta peculiar diátesis hemorrágica^{13,14}.

Otros autores, por el contrario, han atribuido el defecto hemostático de la LAP a una excesiva fibrinólisis. Se ha demostrado que los pacientes afectados de leucemia aguda promielocítica contienen activadores del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA) y tisular (t-PA), en cantidades suficientes como para ser capaces de generar plasmina^{15,16}. Stephens et al¹⁷ han encontrado que las células de diversos tumores sólidos producen casi exclusivamente urocinasa monocatenaria (scu-PA), mientras que las células leucémicas, incluida la LAP, sintetizan la enzima de doble cadena (tcu-PA), lo que facilitaría la formación de plasmina. Además, en el plasma de estos pacientes se ha constatado actividad fibrinolítica tipo u-PA dependiente¹⁵. Todos estos hallazgos sugieren que la activación de la fibrinólisis, en este caso bajo el concepto de fibrinólisis primaria, sería otro mecanismo patogénico más, responsable de la diátesis hemorrágica de la LAP. Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que en pacientes con leucemia aguda mieloblástica, junto a la presencia de complejos plasmina-antiplasmina (PAP) y descenso en las concentraciones de plasminógeno (PL) y de antiplasmina (AP), hay un incremento de los complejos trombina-antitrombina (TAT), del fragmento 1 + 2 y del dímero D-D. Todas estas alteraciones se acentúan durante el curso de la poliquimioterapia^{14,18}, y sugieren la existencia de un estado de hipercoagulabilidad con activación fibrinolítica secundaria, que no es lo suficientemente intensa como para hacerse clínicamente evidente en la mayoría de los casos.

Trabajo financiado en parte con la ayuda del FIS, proyecto 93/0532.

Correspondencia: Dr. F. Velasco.
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.

Manuscrito aceptado el 29-10-1995

Med Clin (Barc) 1996; 107: 59-61

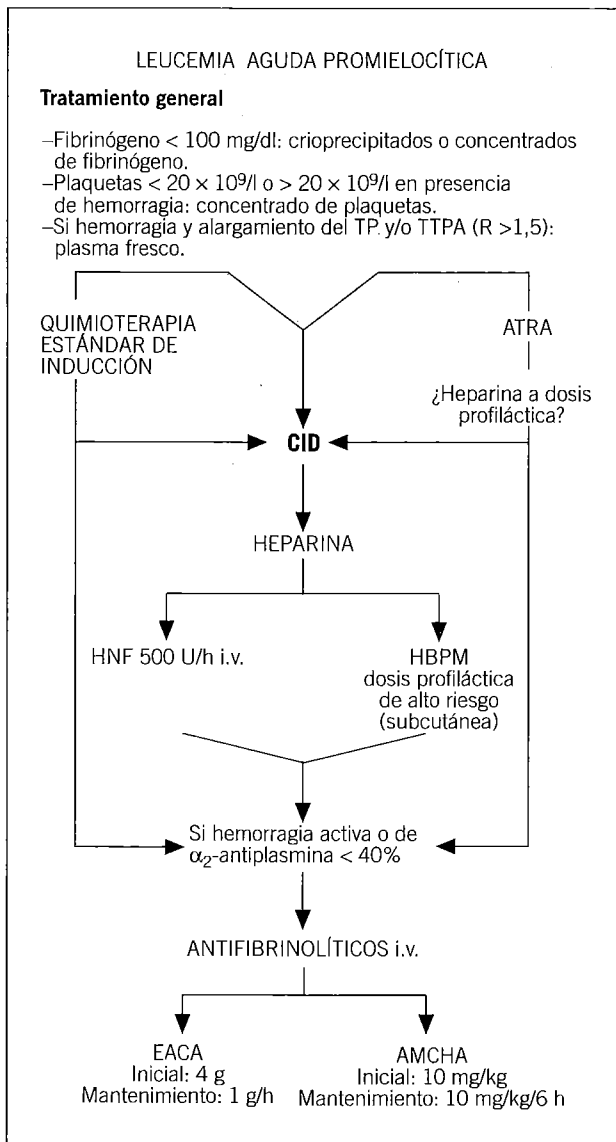


Fig. 1. Esquema de tratamiento de la LAP; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ATRA: ácido todo-trans-retinoico; EACA: ácido épsilon aminocaproico; AMCHA: ácido tranexámico; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina activado.

Una lectura global de todos estos datos pone en evidencia cómo la diátesis hemorrágica de las LAP no es la respuesta a un mecanismo patogénico aislado, sino más bien el resultado de una compleja interacción entre varios procesos patogénicos.

Tratamientos empleados en la coagulopatía de la leucemia aguda promielocítica (fig. 1)

Por haberse atribuido casi siempre la coagulopatía de la LAP a una CID, la heparina ha sido el fármaco más ampliamente empleado. Existe un abundante número de trabajos en los que se han comunicado los resultados derivados de la utilización de este anticoagulante⁴. Sin embargo, después del análisis de todos ellos resulta difícil extraer unas conclusiones claras y concretas sobre su utilidad. La mayoría de los estudios incluyen un número pequeño de pacientes, son retrospectivos y no controlados. Además, varían en cuanto a

los criterios de administración de la heparina, dosis, duración y hemoderivados asociados existiendo, por lo tanto, una falta de criterios unánimes sobre su aplicación y utilidad.

En un intento de controlar esta coagulopatía, se han utilizado otro tipo de fármacos. En este sentido, el conocimiento de la existencia de una actividad proteásica/fibrinolítica incrementada en el curso de la LAP ha dado lugar a que se incluya dentro del tratamiento el empleo de agentes con capacidad antifibrinolítica. Son numerosas las publicaciones donde se han empleado los ácidos épsilon-aminocaproico (EACA) o tranexámico e inhibidores proteásicos como la aprotinina^{4,19,20}. El EACA empleado solo o junto a la heparina se ha demostrado que puede ser beneficioso especialmente en pacientes con bajas concentraciones de antiplasmina. En este sentido, se ha sugerido que la existencia de unas concentraciones de antiplasmina rápida inferiores al 40% en presencia de hemorragia sería una indicación para iniciar el tratamiento antifibrinolítico. Sin embargo, Rodeghiero et al²¹, en un amplio grupo de pacientes con LAP, comparan tres modalidades terapéuticas: heparina, agentes antifibrinolíticos y terapia de soporte. De los resultados de su estudio no se pueden desprender diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de muertes por hemorragia tempranas, remisiones completas o duración de la supervivencia.

Recientemente uno de los más importantes avances en el estudio de la LAP ha sido comprobar cómo el ácido all-trans-retinoico (ATRA) induce una diferenciación específica en este tipo de leucosis, convirtiéndose en un modelo efectivo de tratamiento²²⁻²⁵. Además, el ATRA ha cambiado la historia natural de la coagulopatía en la LAP, al ser capaz de corregir la diátesis hemorrágica con la que tan frecuentemente se asocia. Sin embargo, el ATRA no produce un efecto inmediato sobre la coagulopatía, tardando en corregir el estado de hipercoagulabilidad entre 2 y 7 días. Durante este espacio de tiempo hasta que la coagulopatía mejore se ha sugerido que la heparina (no fraccionada o fraccionada) podría ser útil administrada profilácticamente por vía subcutánea^{26,27}. Por otra parte, esta modalidad terapéutica mediante el empleo de ATRA no está exenta de complicaciones; de todas ellas la mejor reconocida es el «síndrome del ácido retinoico». Éste tiene unas características similares al «síndrome de la fuga capilar», y se manifiesta con fiebre, distrés respiratorio, derrame pericárdico y pleural y a veces hipotensión, complicaciones que obligan a suspender la medicación e instaurar tratamiento con corticoides; otros autores, además, preconizan iniciar tratamiento citostático con daunorubicina o daunorubicina y arabinósido de citosina, ya que suele haber un incremento rápido de la cifra de leucocitos²⁵.

En definitiva, los tratamientos empleados en la coagulopatía de LAP son múltiples y variados, no existiendo un consenso o acuerdo general sobre la estrategia terapéutica a elegir. Ello no es sorprendente, si se tiene en cuenta, como ya indicábamos al principio, que el mecanismo responsable de la misma está sólo parcialmente comprendido.

Partiendo de las recomendaciones de Tallman y Kwaan⁴, proponemos el siguiente esquema terapéutico: 1) pruebas de laboratorio aconsejables: TTPa, TP, fibrinógeno, PDF, dímero D-D, AT-III y alfa-2-antiplasmina; 2) mantener la cifra de plaquetas por encima de $20 \times 10^9/l$, en los pacientes sin hemorragia activa y por encima de $50 \times 10^9/l$ en aquellos otros con hemorragia evidente; 3) si están prolongados el TTPa y el TP, administrar plasma fresco congelado sólo si el paciente presenta hemorragias; 4) mantener concentraciones de fibrinógeno por encima de 100 mg/dl, mediante la administración de crioprecipitados; 5) si los PDF son persis-

tentemente elevados o si el fibrinógeno es difícil mantenerlo en 100 mg/ml, se puede iniciar la heparinización (500 U/h), procurando siempre tener una cifra de plaquetas de $50 \times 10^9/l$; 6) si con las medidas anteriores la hemorragia continúa activa, y mediante las pruebas de PDF y el dímero DD se pone en evidencia el predominio de una fibrinólisis, se recomienda la adición de un inhibidor de la fibrinólisis (EACA o ácido tranexámico), y 7) posible beneficio de la heparina profiláctica por vía subcutánea, durante el tratamiento con ATRA.

En conclusión, los síntomas hemorrágicos de la LAP pueden ser controlados con tratamiento sustitutivo y el uso de agentes profilácticos tales como el ácido tranexámico. El posible efecto beneficioso de la heparina a bajas dosis precisa la realización de ensayos clínicos. Finalmente, la introducción del ATRA en el arsenal terapéutico de la LAP ha supuesto una rápida mejoría de los signos bioquímicos y clínicos asociados a la coagulopatía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gralnick HR, Sultan C. Acute promyelocytic leukemia: hemorrhagic manifestation and morphologic criteria. *Br J Haematol* 1975; 29: 373-376.
2. Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, Butler AE, Golomb HM, Rowley JD. Evidence for a 15:17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med* 1984; 76: 827-841.
3. Pandolfi P, Grigani F, Alcalay M, Mencarelli A, Biondi A, LoCoCo F et al. Structure and origin of the acute promyelocytic leukemia myR/RAR cDNA characterization of its retinoid binding and transactivation properties. *Oncogene* 1991; 6: 1.285-1.289.
4. Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; 79: 543-553.
5. Sultan C, Heilmann-Gouault M, Tulliez M. Relationship between blast-cell morphology and occurrence of a syndrome of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 1973; 24: 255-259.
6. Falanga A, Alessio M, Donati MB, Barbury T. A new procoagulant in acute leukemia. *Blood* 1988; 71: 870-875.
7. Kubota T, Andoh T, Sadakata H, Tanaka H, Kobayashi N. Tissue factor released from leukemic cells. *Thromb Haemost* 1991; 65: 59-63.
8. Cozzolino F, Torcia M, Miliiani A, Carossino AM, Giodani R, Cinotti S et al. Potential role of interleukin-1 as trigger for diffuse intravascular coagulation in acute nonlymphoblastic leukemia. *Am J Med* 1988; 84: 240-249.
9. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA. Interleukin-1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984; 160: 618-623.
10. Avisati G, Ten Cate JW, Sturk A, Lamping R, Petti MG, Mandeli F. Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 1988; 70: 43-48.
11. Plow EF, Edgington TS. An alternative pathway for fibrinolysis. The cleavage of fibrinogen by leukocytes proteases at physiologic pH. *J Clin Invest* 1975; 58: 30-38.
12. Egbring R, Schmidt W, Fuchs G, Havemann K. Demonstration of granulocytic proteases in plasma of patients with acute leukemia and septicemia with coagulation defects. *Blood* 1977; 49: 219-231.
13. Gamba G, Fornasari P, Montanini N, Biancardi M, Grignani G, Ascari E. Plasma levels of proteases inhibitors in acute myeloid leukemia at the onset of the disease and during antileukemic therapy. *Thromb Res* 1980; 17: 41-53.
14. Velasco F, Torres A, Andrés P, Martínez F, Gómez P. Changes in plasma levels of protease and fibrinolytic inhibitors induced by treatment in acute myeloid leukemia. *Thromb Haemost* 1984; 52: 81-85.
15. Bennett B, Booth A, Croll A, Dawson AA. The bleeding disorder in acute promyelocytic leukemia: fibrinolysis due to u-PA rather than defibrination. *Br J Haematol* 1989; 71: 511-517.
16. Wilson EL, Jacobs P, Dowdle E. The secretion of plasminogen activators by human myeloid leukemic cells in vitro. *Blood* 1983; 61: 568-674.
17. Stephens R, Alitalo R, Tapiovaara H, Vaheri A. Production of an active urokinase by leukemic cells. A novel distinction from cell lines of solid tumors. *Leuk Res* 1988; 12: 419-523.
18. Velasco F, Torres A, Rojas R, Álvarez MA, Gómez P, Castillo D. Increase in D-Dimer levels during treatment in patients with acute myelogenous leukemia. *Hemostasis* 1992; 22: 117-123.
19. Schwartz BS, Williams EC, Conlan MG, Mosher DF. Epsilon-aminocaproic acid in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia and acquired alpha-2 plasmin inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* 1986; 105: 873-876.
20. Avisati G, Ten Cate JW, Buller HR, Mandelli F. Tranexamic acid for control of hemorrhage in acute promyelocytic leukemia. *Lancet* 1989; 2: 122-125.
21. Rodeghiero F, Avisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatment in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990; 75: 2.112-2.117.
22. Huang ME, Ye UC, Chen SR, Chai J, Lu J. Use of all-transretinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 567-572.
23. Warrell RP, Frankel SR, Miller WH, Scheinberg DA, Itri LM, Hittelman WN et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *N Engl J Med* 1991; 324: 1.385-1.393.
24. Chen ZX, Xue YQ, Zhang R, Tao RF, Xia XM, Li C et al. A clinical and experimental study of all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1991; 78: 1.413-1.419.
25. Fenaux P. Management of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1993; 50: 65-73.
26. Dombret H, Scrobohaci ML, Daniel MT, Miclea JM. In vivo thrombin and plasmin activities in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): Effect of All-trans Retinoic Acid (ATRA) therapy. *Leukemia* 1995; 9: 12-24.
27. Gillis S, Dann EJ, Eldor A. Low molecular weight heparin in prophylaxis and treatment of disseminated intravascular coagulation in acute promyelocytic leukemia. *Eur J Hematol* 1995; 54: 59-60.