



# Leucemia promielocítica aguda. Estado del arte

Leonardo Mejía-Buriticá<sup>1</sup>, José Domingo Torres-Hernández<sup>2</sup>, Gonzalo de Jesús Vásquez<sup>3</sup>

## RESUMEN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) que se origina por una traslocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17, involucra al gen que codifica para el receptor alfa del ácido retinoico (RARA) en el cromosoma 17 y el de la leucemia promielocítica (PML) en el cromosoma 15, lo que da origen a la traslocación t(15;17) PML/RARA. Dicho reordenamiento origina la proteína de fusión PML/RAR alfa, que bloquea la diferenciación de las células madre mieloides en el estadio de promielocito. La LPA afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes y conlleva un alto riesgo de mortalidad temprana, en especial por el desarrollo de una coagulopatía grave, que sin tratamiento es definitivamente fatal. El diagnóstico temprano, el tratamiento de soporte y la introducción de fármacos que promueven la diferenciación terminal de los promielocitos patológicos como la tretinoína, también conocida como ácido todo transretinoico (ATRA) o trióxido de arsénico (ATO), ha hecho que en la actualidad esta sea una enfermedad curable con altas tasas de remisión completa.

## PALABRAS CLAVE

*Leucemia Promielocítica Aguda; Tretinoína; Trióxido de Arsénico*

## SUMMARY

### Acute promyelocytic leukemia. State of the art

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia (AML) that results from a balanced translocation between chromosomes 15 and 17, which involves the gene encoding the retinoic acid receptor alpha (RARA) on chromosome 17 and the gene for promyelocytic leukemia (PML) on chromosome 15, causing the translocation t(15;17) PML / RARA. This rearrangement originates the PML / RAR alpha fusion protein, which blocks the differentiation

<sup>1</sup> Residente de Hematología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Profesor titular de Hematología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Profesor titular de Genética Médica. Laboratorio Integrado de Medicina Especializada (LIME), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: leonardo.mejiab@udea.edu.co

Recibido: junio 4 de 2020

Aceptado: agosto 15 de 2020

Cómo citar: Mejía-Buriticá L, Torres-Hernández JD, Vásquez GJ. Leucemia promielocítica aguda. Estado del arte. *Iatreia*. 2021 Ene-Mar;34(1):42-53. DOI 10.17533/udea.iatreia.76.

of myeloid stem cells at the promyelocyte stage. APL affects young adults more frequently and carries a high risk of early mortality, especially due to development of severe coagulopathy that, without treatment, is invariably fatal. Early diagnosis, supportive treatment, and the introduction of drugs that promote the terminal differentiation of pathological promyelocytes such as all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (ATO), have currently made this a curable disease with high rates of complete remission.

## KEY WORDS

*Arsenic Trioxide; Leukemia, Promyelocytic, Acute; Tretinoin*

## INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA). Se caracteriza por un comportamiento clínico agresivo cuyo curso, en ausencia de tratamiento, es fatal (1). No obstante, con los avances en el tratamiento y en particular con la introducción de medicamentos diferenciadores como la tretinoína, también conocido como ácido todo transretinoico (ATRA) y, más recientemente, el trióxido de arsénico (ATO), el pronóstico de la enfermedad ha mejorado de forma sustancial y hoy se considera una enfermedad curable con tasas de supervivencia superiores al 90 % a los 2 años de seguimiento (2).

De acuerdo con la última clasificación de la OMS del 2016, la LPA hace parte del subgrupo de LMA con anormalidades genéticas recurrentes, específicamente, leucemia promielocítica con t(15;17); PML-RARA (3). En la presente revisión se discutirá los aspectos más importantes de la epidemiología, manifestaciones clínicas, alteraciones citogenéticas, diagnóstico y tratamiento de la LPA.

### Epidemiología

La LPA representa hasta el 20 % de todos los casos de LMA según la población estudiada, afecta por igual a ambos sexos, se presenta en adolescentes y adultos desde la segunda década de la vida y es rara después de los 60 años (1). En Estados Unidos se reportan

alrededor de 600 a 800 casos nuevos por año (4). Se ha informado una mayor incidencia en la población latinoamericana (5) y la enfermedad parece ser más frecuente en España que en otros países del continente europeo (6); Sin embargo, otros estudios han fallado en demostrar una mayor incidencia de LPA en la población de origen hispano (7).

Así como con otras neoplasias de la línea mieloide, se ha observado un aumento del riesgo de la leucemia promielocítica en las personas expuestas a agentes quimioterapéuticos, especialmente a las antraciclinas y el etopósido (8).

Poco se conoce acerca de la epidemiología de la leucemia promielocítica en Colombia. En un estudio de la Unidad de Hematología de la Universidad Nacional de Colombia en el que se analizaron los casos de LMA entre los años 1970 y 1999, se determinó que el 1,7 % de los casos correspondían a LPA, con una edad promedio de 28 años y una frecuencia similar tanto en hombres como en mujeres (9). De acuerdo con la información proveniente del Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, para el año 2018 se presentaron en Colombia 214 casos de pacientes con diagnóstico nuevo de LMA. Aunque no se tiene información de cuántos de esos casos correspondían con la LPA, se reportó el uso de ATRA en 14 casos (10).

En Latinoamérica se cuenta con algunos datos obtenidos del análisis del Consorcio Internacional de Leucemia Promielocítica (IC-APL) que incluyó 171 pacientes de Brasil, Chile, México y Uruguay. Se encontró que la enfermedad afecta en especial a adultos jóvenes entre los 18 y 40 años, con una edad promedio de diagnóstico de 34 años, afectando por igual a hombres y mujeres. Solo el 5 % de los pacientes tenían más de 60 años en la presentación inicial de la enfermedad (11). En otro reporte se describe que la edad promedio de las personas afectadas en Latinoamérica es de 36 años, con una mayor incidencia de enfermedad de alto riesgo, lo que podría estar asociado con dificultades de acceso a los servicios de salud (12).

### Manifestaciones clínicas

Los individuos con LPA pueden tener manifestaciones clínicas similares a las de otros pacientes con LMA, en relación con los síntomas de la anemia, el sangrado asociado a trombocitopenia e infecciones

secundarias a la disminución del recuento de neutrófilos. No obstante, lo que hace particularmente especial a este tipo de leucemia desde el punto de vista clínico, y lo que le confiere la alta mortalidad temprana, es el desarrollo de una coagulopatía grave. Esta está presente, usualmente, en el momento del diagnóstico y sin manejo tiene un curso fatal (1).

La coagulopatía en la LPA es de origen multifactorial, participan elementos tales como la trombocitopenia asociada con la infiltración medular, la coagulación intravascular diseminada asociada con niveles aumentados de factor tisular, y un estado de hiperfibrinólisis primaria. Por esta razón, las personas con LPA pueden cursar de manera temprana con sangrado grave que afecta, en especial, al sistema nervioso central (SNC), los pulmones y, en menor medida, al tracto gastrointestinal y las superficies mucosas (13,14).

A pesar de que la coagulopatía hemorrágica es el evento más frecuente y temido de la enfermedad al momento del diagnóstico, se pueden también presentar complicaciones tromboticas hasta en el 10 % de los casos (15). Se han reportado algunos casos de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis portal, trombosis de venas hepáticas, accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio. Lo llamativo es que dicha incidencia de trombosis es aún mayor en la LPA comparada con otros tipos de leucemia aguda (15-17).

Otra manifestación única de los pacientes con LPA es el llamado síndrome de diferenciación, que se manifiesta con fiebre, dificultad respiratoria y sobrecarga del volumen posterior al inicio del tratamiento con agentes diferenciadores (ATRA o ATO). Dicha situación clínica parece estar relacionada con la liberación de citoquinas por los gránulos de los promielocitos, una vez se diferencian en estadios más avanzados de maduración de la línea mieloide, tales como mielocitos, metamielocitos, bandas y neutrófilos (18-20).

### Fisiopatología

La LPA se origina por una traslocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17, esto involucra al gen que codifica para el receptor alfa del ácido retinoico (RARA) en el cromosoma 17 y al gen de la leucemia promielocítica (PML) en el cromosoma 15, dando origen a la traslocación t(15;17) (q24.1;q21.2) PML/RARA (3).

El gen quimérico da origen a la proteína de fusión PML/RAR alfa que bloquea la diferenciación mieloide inducida por el ácido retinoico, dando lugar a la detención en la maduración de las células madre mieloides en el estadio de promielocito (21). Además, se ha demostrado que la proteína de fusión prolonga la supervivencia de las células leucémicas conduciendo a una expansión clonal de las mismas, situación que ocurre por inhibición de la apoptosis mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (22). La expansión de los promielocitos tumorales en la médula ósea conduce a la disminución de las células madre hematopoyéticas normales, lo que se traduce en anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Las células tumorales de la LPA exhiben un aumento significativo en la expresión de ciertas proteínas como la anexina A2 y el activador del plasminógeno tisular, lo cual conduce a un estado hiperfibrinolítico. También hay coagulopatía por consumo, que sumada a la trombocitopenia aumenta el riesgo de sangrado (14). Se ha demostrado que la proteína de fusión PML/RAR alfa activa de manera directa al factor tisular, lo que puede conducir a una coagulación intravascular diseminada y aumentar el riesgo de trombosis (13).

Aunque la t(15;17) es la alteración citogenética más frecuente y está presente hasta en el 95 % de los casos (23), otras traslocaciones variantes han sido descritas (Tabla 1):

- t(11;17) (q23;q21.1) PLZF/RARA es una traslocación que ha sido descrita en el 1 % de los casos de LPA. Genera un gen de fusión entre los genes RARA y PLZF (dedo de zinc de la leucemia promielocítica). Identificar esta traslocación es de suma importancia, dado que se asocia con la resistencia al tratamiento con ATRA (24).
- t(5;17) (q35;q21.1) NPM/RARA es rara y representa el < 1 % de los casos de LPA, genera una fusión entre los genes RARA y NPM (25). Pacientes con esta traslocación responden al tratamiento con ATRA.
- La t(11;17) (q13;q21.1) es una traslocación rara y genera fusión entre los genes NuMA (proteína del aparato mitótico de la matriz nuclear) y RARA (26). A diferencia de la t(11;17) (q23;q21.1) PLZF/RARA estos pacientes conservan la respuesta a ATRA (27).
- t(17;17) (q21;q21) STAT5B-RARA por técnicas de NGS (secuenciación de nueva generación) se han

reportado pocos casos de esta traslocación, que también se asocia con la resistencia al tratamiento con ATRA (28,29).

- t(X;17)(q11;q21.1) BCOR/RARA ha sido reportado en un par de casos que han respondido

adecuadamente al tratamiento con ATRA (30,31).

- NUP98-RARA fue recientemente descrito en un paciente con LPA que respondió favorablemente al tratamiento con antraciclina (32).

**Tabla 1. Alteraciones citogenéticas en los pacientes con leucemia promielocítica**

Traslocación	Genes comprometidos	Sensibilidad a ATRA	Frecuencia %
t(15;17)(q24.1;q21.2)	PML/RARA	Sensible	95
t(11;17)(q23;q21.1)	PLZF/RARA	Resistente	1
t(5;17)(q35;q21.1)	NPM/RARA	Sensible	< 1
t(11;17)(q13;q21.1)	NuMA/RARA	Sensible	< 1
t(17;17)(q21;q21)	STAT5B-RARA	Resistente	< 1
t(X;17)(q11;q21.1)	BCOR/RARA	Sensible	< 1

Fuente: adaptada de las referencias (23-32)

La mutación FLT3-ITD ha sido reportada hasta en el 30 % de los pacientes con LPA (33). Reportes tempranos indicaron un peor pronóstico en los pacientes portadores de esta mutación tratados con ATRA (34-36). Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la mutación FLT3-ITD no confiere un peor pronóstico a los pacientes que reciben el tratamiento con ATO (37).

### Hallazgos de laboratorio y diagnóstico

#### *Hemograma y extendido de sangre periférica*

Los individuos con LPA cursan con pancitopenia en la mayoría de los casos. Del 10 al 30 % pueden tener leucocitosis, con un conteo de leucocitos mayor a  $10 \times 10^9/L$ , lo cual se asocia con la variante microgranular y se relaciona con un alto riesgo de complicaciones y mortalidad temprana (38). En todos los casos, el extendido de sangre periférica debe ser examinado por personal con experiencia, pues la identificación de los promielocitos patológicos en la sangre periférica debe promover el inicio inmediato del tratamiento, incluso previo a la confirmación de la enfermedad.

#### *Estudios de coagulación*

Como se mencionó, la coagulopatía es una manifestación cardinal de los pacientes con LPA, por lo

cual todos deben tener análisis seriado del tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), dímero D y fibrinógeno. Tanto el TP como el TTPa suelen estar prolongados y el dímero D aumentado, mientras que los niveles de fibrinógeno suelen estar disminuidos (Tabla 2). En la fase aguda de la enfermedad estos parámetros de laboratorio deben ser evaluados cada 6 a 12 horas con el objetivo de identificar alteraciones tempranas y realizar un soporte transfusional oportuno con productos sanguíneos (39).

**Tabla 2. Hallazgos de laboratorio de pacientes con coagulopatía de la leucemia promielocítica aguda (LPA)**

Marcador	Estado
Tiempo de protrombina	Aumentado
Tiempo de tromboplastina parcial activado	Aumentado
Fibrinógeno	Disminuido
Dímero D	Aumentado
Proteína C	Normal
Proteína S	Normal
Antitrombina	Normal
Plaquetas	Disminuidas

Fuente: adaptada de la referencia (10)

### *Aspirado de médula ósea*

La evaluación del aspirado de la médula ósea es fundamental para el diagnóstico de la LPA. Desde el punto de vista morfológico, se pueden identificar dos variantes de LPA, la forma hipergranular y la microgranular. En ambos casos suele haber un conteo de promielocitos anormales mayor al 20 % de las células mieloides equivalentes a blastos, lo que ayuda al diagnóstico de la enfermedad (1). La forma hipergranular es la más frecuente y está presente hasta en el 75 % de los casos (40); se caracteriza por la presencia de promielocitos patológicos que suelen ser de tamaño grande, con gránulos violeta intensos que son numerosos y pueden cubrir el núcleo. La relación núcleo/citoplasma está aumentada, la cromatina es inmadura y hay presencia de nucléolos prominentes (1,3). Suele haber alteraciones en la configuración del núcleo, lo que permite diferenciarlos de los promielocitos normales, y en el citoplasma se puede identificar la presencia de bastones de Auer que, en ocasiones, forman cúmulos dando origen a las llamadas células Faggot (41,42). Por otro lado, en la variante microgranular, presente en el 25 % de los casos (40), los gránulos son escasos, pero los núcleos suelen estar plegados o bilobulados en forma de reloj de arena que permite su identificación y a la vez ayuda a diferenciarlos de las células de origen monocítico (3,42).

### *Inmunofenotipo*

El inmunofenotipo característico de los promielocitos leucémicos permite su identificación por estudios de citometría de flujo e inmunohistoquímica. Las células de la variante hipergranular son usualmente negativas para HLA-DR, CD34, CD11a, CD11b y CD18. Expresan el marcador mielóide temprano CD33 de manera fuerte. CD13 es heterogéneo y muchos casos expresan KIT (CD117). CD15 y CD65 suelen ser negativos o débiles y CD64 es comúnmente expresado. En la variante microgranular hay una frecuente expresión de CD34, CD2 y CD11c (1,3,40). El 10 % de las células promielocíticas pueden expresar CD56, esto se asocia con un peor pronóstico (43).

### *Cariotipo*

El cariotipo convencional en aspirado de médula ósea es altamente específico para identificar la t(15;17) y las otras traslocaciones relacionadas con la enfermedad, como la t(11;17) y t(5;17). Además, permite determinar la presencia de otras alteraciones citogenéticas adicionales, lo cual no se logra por otros métodos y se puede asociar con un peor pronóstico en LPA (44). Desventajas de esta técnica incluyen el tiempo de realización y los falsos negativos como resultados.

### *FISH*

La hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) es una técnica más sensible que el cariotipo para identificar el gen de fusión PML/RARA, con la ventaja de que los resultados se obtienen de una manera más rápida (1). No obstante, no permite cuantificar la isoforma del gen, por lo cual no es útil para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

### *RT-PCR*

La reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa (RT-PCR) es un método sensible y permite identificar y cuantificar las diferentes isoformas del gen de fusión PML/RARA, denominadas BCR1, BCR2 y BCR3 de acuerdo con la longitud del gen PML. Según el estudio latinoamericano IC-APL, la mayoría de los pacientes tienen la isoforma BCR1 (65 % de los casos), 31,4 % son BCR3 y solo 3,2 % son BCR2 (11). Determinar el isotipo del gen por RT-PCR es clave no solo para el diagnóstico, sino también para evaluar la respuesta al tratamiento (39).

### **Tratamiento**

El tratamiento de la LPA puede ser dividido en terapia de soporte, inducción, consolidación, mantenimiento y manejo de las recaídas. En la Tabla 3 se resumen algunos de los esquemas de tratamiento más utilizados en el manejo de los pacientes con LPA (2,45,46).

**Tabla 3. Esquemas de tratamiento más utilizados en la LPA**

Esquema	Inducción	Consolidación	Mantenimiento
ATRA + IDA	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /día en dosis divididas VO hasta RC +IDA 12 mg/m <sup>2</sup> días 2, 4, 6, 8 IV	Bloque 1: IDA 5 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 4 IV + ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> //día, días 1 al 15 VO + Citarabina 1000 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 4, solo para los pacientes de riesgo alto Bloque 2: MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 3 IV +ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 15 VO Bloque 3: IDA 12 mg/m <sup>2</sup> /día 1 IV +ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 15 VO +Citarabina 150 mg/m <sup>2</sup> cada 8 horas, días 1 al 4, solo para los pacientes de riesgo alto	Duración: 2 años MTX: 15 mg/m <sup>2</sup> semanal VO 6- Mercaptopurina 50 mg/m <sup>2</sup> /día VO ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 15 cada 3 meses VO
ATRA + DNR	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /día en dosis divididas VO hasta RC + DNR 60 mg/m <sup>2</sup> días 2,4,6,8 IV	Bloque 1: DNR 25 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 4 IV. ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> //día, días 1 al 15 VO + Citarabina 1000 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 4, solo para los pacientes de riesgo alto Bloque 2: MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 3 IV. ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 15 VO Bloque 3: DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /día 1 IV +ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 15 VO + Citarabina 150 mg/m <sup>2</sup> cada 8 horas, días 1 al 4, solo para los pacientes de riesgo alto.	Duración: 2 años MTX: 15 mg/m <sup>2</sup> semanal VO 6- Mercaptopurina 50 mg/m <sup>2</sup> /día VO ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1 al 15 cada 3 meses VO
ATRA + ATO	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /día en dosis divididas VO hasta RC + ATO 0.15 mg/kg/día IV hasta RC	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /día VO, días 1 al 15 x 7 ciclos ATO 0.15 mg/kg/día IV, 5 días por semana, por 4 semanas. Se repite cada 8 semanas para un total de 4 ciclos.	No aplica

Ácido todo transretinoico (ATRA), idarubicina (IDA), daunorubicina (DNR), trióxido de arsénico (ATO), mitoxantrona (MTZ), metotrexato (MTX), remisión completa (RC), vía oral (VO), intravenoso (IV). Fuente: adaptada de las referencias (2,45,46)

### Terapia de soporte

Como se mencionó, la coagulopatía es responsable en mayor medida de la mortalidad temprana en los pacientes con LPA, esta es la razón por la cual se considera esta enfermedad como una emergencia médica que requiere de intervención inmediata apenas se sospecha. Dada su gravedad, estos pacientes deben ser manejados en centros especializados y con experiencia en el manejo de esta condición. Las guías de la European Leukemia Net publicadas en el 2019 recomiendan brindar soporte transfusional con crioprecipitado, plaquetas y plasma fresco congelado, con las metas de mantener los niveles de fibrinógeno por encima de 100 a 150 mg/dl, plaquetas superiores a 30-50 x 10<sup>9</sup>/L, y un índice internacional normalizado (INR) por debajo de 1,5 (39). De igual forma, se deben transfundir glóbulos rojos si hay anemia sintomática e iniciar las medidas de prevención de infecciones y del síndrome de lisis

tumoral, como en cualquier paciente con leucemia aguda. En caso de fiebre y neutropenia se deben iniciar antibióticos de amplio espectro de manera inmediata de acuerdo con el protocolo de cada institución.

### Tratamiento de inducción

El tratamiento de inducción consiste en la administración de una combinación de medicamentos que buscan inducir la diferenciación de los promielocitos patológicos a estadios más avanzados de maduración. Con ello se logra mejorar el trastorno de la coagulación y por esto, ante la sospecha de leucemia promielocítica aguda con base en criterios clínicos y morfológicos, se debe iniciar sin demora el tratamiento con ATRA, incluso antes de la confirmación citogenética o molecular de la enfermedad (39). La combinación de medicamentos depende de la clasificación del riesgo,

y esta depende fundamentalmente del número de leucocitos al momento del diagnóstico (47).

De acuerdo con las recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y de la European Leukemia NET (ELN), se consideran pacientes de alto riesgo aquellos que tienen conteos de leucocitos mayores a  $10 \times 10^9/L$  en sangre periférica. Son riesgo intermedio o bajo aquellos que tienen un conteo de leucocitos  $\leq 10 \times 10^9/L$  (39). La diferencia entre el riesgo bajo e intermedio está en el número de plaquetas. Sin embargo, para efectos prácticos, dicha diferenciación no tiene relevancia clínica y el manejo de ambos grupos de riesgo es similar.

Para los pacientes que no son de alto riesgo (intermedio y bajo), la combinación ATRA + ATO es considerada en la actualidad el tratamiento estándar, toda vez que su efectividad es superior a la combinación de ATRA + quimioterapia, con menores tasas de recaídas y efectos adversos y menor toxicidad hematológica y cardiovascular (2,39,48,49).

En la actualidad hay poca información sobre el uso de ATO en los casos de alto riesgo. Observaciones en individuos no candidatos para terapia con antraciclinas por edad o comorbilidades sugieren que la combinación ATRA + ATO puede ser efectiva en esta población (50). Está en curso un estudio por el grupo europeo (NCT02688140) que está evaluando la combinación ATRA + ATO junto con dosis bajas de idarubicina. Mientras los resultados de dicho estudio están disponibles, la recomendación en la actualidad es dar tratamiento de inducción con ATRA + quimioterapia en los pacientes de alto riesgo (39). La elección del agente quimioterápico puede variar de acuerdo con la disponibilidad; la mayoría de los estudios incluyen una antraciclina que puede ser idarubicina o daunorubicina. Un estudio que comparó el protocolo PETHEMA LPA-2005 que utiliza idarubicina con el IC-APL que utiliza daunorubicina, mostró una mayor mortalidad durante la inducción y la consolidación con daunorubicina (46); por lo cual, el protocolo que se utiliza en la actualidad en el servicio de hematología de la Universidad de Antioquia en pacientes con LPA de alto riesgo es ATRA + idarubicina.

Durante la fase de inducción el uso de medicamentos diferenciadores puede dar lugar a la liberación de citoquinas contenidas en los gránulos de los promielocitos, lo que da origen al llamado síndrome de diferenciación (19,51) que se caracteriza por la presencia de fiebre,

dificultad respiratoria, edema, hipotensión e hipoxemia (18). No es fácil distinguir el síndrome de diferenciación de sepsis, por lo que se requiere de un alto índice de sospecha y, a menudo, es necesario el uso de antibióticos mientras se descarta la posibilidad de un proceso infeccioso. Cuando se sospecha del síndrome de diferenciación se requiere del inicio inmediato de dexametasona 10 mg IV cada 12 horas por un mínimo de 3 días, lo que suele mejorar rápidamente los síntomas (52). Las guías ELN y NCCN recomiendan el uso profiláctico de esteroides en los pacientes del grupo de alto riesgo para la prevención del síndrome de diferenciación (39,45).

### *Consolidación*

Si bien la mayoría de los pacientes logran una respuesta morfológica a la terapia de inducción, por lo general todos recaerán si no reciben el tratamiento de consolidación. El objetivo de la terapia de consolidación es mantener la respuesta alcanzada con la inducción y eliminar las células neoplásicas que hayan sobrevivido, pues son estas las responsables de la recaída.

El régimen de consolidación va a depender de aquel utilizado durante la inducción. Para aquellos pacientes que recibieron inducción con ATRA + ATO, la consolidación consiste en la administración de 4 ciclos adicionales de ATO y 7 de ATRA, por un total de 28 semanas (2).

Para el caso de los pacientes que recibieron inducción con ATRA + quimioterapia, se recomiendan tres ciclos de consolidación con ATRA junto con un medicamento antracíclico, alternando idarubicina o daunorubicina con mitoxantrona. De acuerdo con la recomendación de las guías ELN, los pacientes de alto riesgo menores de 60 años deben incluir citarabina durante la consolidación (39).

Al final de la consolidación se debe evaluar la respuesta con RT-PCR para PML/RARA, el objetivo es hallar la respuesta molecular completa con PCR negativa en esta etapa del tratamiento (39,53).

### *Mantenimiento*

Los pacientes que logran una respuesta molecular completa al final de la consolidación con ATRA + quimioterapia deben recibir terapia de mantenimiento

por dos años, que incluye la combinación de ATRA, metotrexato y 6 mercaptopurina (2).

Para el caso de los pacientes que alcanzaron una respuesta molecular completa luego de la terapia de inducción y consolidación con ATRA + ATO, no se recomienda una terapia de mantenimiento, deben continuar en vigilancia clínica una vez finalice la consolidación (48,54).

### *Manejo de las recaídas*

La mayoría de los pacientes con LPA alcanzarán una respuesta completa con el tratamiento y permanecerán libres de enfermedad en el tiempo, especialmente, si se incorpora ATO a la terapia. No obstante, del 5-10 % de los casos pueden recaer. En estas situaciones está indicado realizar una terapia de rescate que dependerá del esquema de tratamiento usado en la primera línea (2). En general, los pacientes que no recibieron ATO en la primera línea deben recibirlo en la recaída (55,56) y, aquellos que recayeron después de ATO, pueden ser rescatados con la adición de una antraciclina o el anticuerpo monoclonal anti CD33 gemtuzumab ozogamicina (57). En cualquier caso, una vez alcanzada la remisión, el paciente debe proceder con trasplante de precursores hematopoyéticos si es candidato para esta terapia (58). El tipo de trasplante depende de la respuesta molecular alcanzada. En general, para los pacientes que alcanzan una respuesta molecular completa se prefiere un trasplante autólogo, dada su menor toxicidad y la buena respuesta a largo plazo (58). Por su parte, en los pacientes que no alcanzan una respuesta molecular completa con el tratamiento de la recaída, se prefiere realizar un trasplante alogénico (59).

## **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**

La LPA es una enfermedad poco frecuente, pero con una presentación clínica potencialmente fatal. La sospecha clínica, el diagnóstico temprano, el manejo de soporte y el inicio inmediato de agentes diferenciadores es fundamental para evitar la muerte temprana y lograr la remisión completa y duradera de la enfermedad. La evidencia actual demuestra el beneficio de adicionar ATO a la terapia con ATRA en la primera

línea de los pacientes de riesgo intermedio y bajo en términos de respuesta, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. De igual forma, ATO es la terapia de elección en los pacientes que presentan recaída. No obstante, este no se encuentra rápidamente disponible en la mayoría de los centros en Colombia, por cual se debe procurar realizar las gestiones necesarias para garantizar el acceso permanente a dicho medicamento. Para los pacientes de alto riesgo, la combinación ATRA + quimioterapia sigue siendo el tratamiento de elección, está por definirse la utilidad de ATO en este grupo, así como el papel del trasplante alogénico en aquellos que sufren recaída.

## **CONFLICTOS DE INTERESES**

Ninguno por declarar.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ryan M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(2):178-87. DOI 10.6004/jadpro.2018.9.2.4.
2. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(2):111-21. DOI 10.1056/NEJMoa1300874.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405. DOI 10.1182/blood-2016-03-643544.
4. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997–2002. *Cancer Causes Control.* 2008;19(4):379-90. DOI 10.1007/s10552-007-9097-2.
5. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996;87(1):308-13.
6. Dinmohamed AG, Visser O. Incidence of acute promyelocytic leukemia across Europe: results of RARECAREnet-a population-based study. *Stem Cell Investig.* 2019;6:37. DOI 10.21037/sci.2019.10.03.



7. Matasar MJ, Ritchie EK, Consedine N, Magai C, Neugut AI. Incidence rates of acute promyelocytic leukemia among Hispanics, blacks, Asians, and non-Hispanic whites in the United States. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15(4):367-70. DOI 10.1097/00008469-200608000-00011.
8. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, Maloisel F, Thomas X, Detourmignies L, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2123-37. DOI 10.1200/JCO.2003.09.072.
9. Martínez O. Epidemiología de la leucemia promielocítica aguda en el adulto. *Acta Médica Colomb*. 2004;29(3):108-11.
10. Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia. 2019 [internet]. [Consultado 2020 ene 12]. Disponible en: <https://n9.cl/cjvx>
11. Lucena-Araujo AR, Kim HT, Jacomo RH, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene confers poor overall survival in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: An International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia study. *Ann Hematol*. 2014;93(12):2001-10. DOI 10.1007/s00277-014-2142-9.
12. Rego EM, Jácomo RH. Epidemiology and treatment of acute promyelocytic leukemia in Latin America. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011049. DOI 10.4084/mjhid.2011.049.
13. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol*. 2016;23(2):121-6. DOI 10.1097/MOH.0000000000000221.
14. David S, Mathews V. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S82-S88. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.041.
15. De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost*. 2005;3(9):1985-92. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01467.x.
16. Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2012;87(6):596-603. DOI 10.1002/ajh.23158.
17. Chang H, Kuo M-C, Shih L-Y, Wu J-H, Lin T-L, Dunn P, et al. Acute Promyelocytic Leukemia-Associated Thrombosis. *Acta Haematol*. 2013;130(1):1-6. DOI 10.1159/000345833.
18. Montesinos P, Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: experience of the pethema group and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011059. DOI 10.4084/mjhid.2011.059.
19. Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2019;187(2):157-62. DOI 10.1111/bjh.16151.
20. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2777-82. DOI 10.1182/blood-2013-10-512640.
21. Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, Talamo G, Fagioli M, Alcalay M, et al. The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR alpha fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell*. 1993;74(3):423-31. DOI 10.1016/0092-8674(93)80044-F.
22. Testa U, Grignani F, Samoggia P, Zanetti C, Riccioni R, Lo Coco F, et al. The PML/RARalpha fusion protein inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in U937 cells and acute promyelocytic leukemia blasts. *J Clin Invest*. 1998;101(10):2278-89. DOI 10.1172/JCI1332.
23. Lavau C, Dejean A. The t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 1994;8(10):1615-21.
24. Guidez F, Huang W, Tong JH, Dubois C, Balitrand N, Waxman S, et al. Poor response to all-trans retinoic acid therapy in a t(11;17) PLZF/RAR alpha patient. *Leukemia*. 1994;8(2):312-7.
25. Redner RL, Rush EA, Faas S, Rudert WA, Corey SJ. The t(5;17) variant of acute promyelocytic leukemia expresses a nucleophosmin-retinoic acid receptor fusion. *Blood*. 1996;87(3):882-6. DOI 10.1182/blood.V87.3.882.bloodjournal873882.
26. Grignani F, Fagioli M, Alcalay M, Longo L, Pandolfi PP, Dotti E, et al. Acute promyelocytic leukemia: from genetics to treatment. *Blood*. 1994;83(1):10-25. DOI 10.1182/blood.V83.1.10.10.
27. Wells RA, Hummel JL, De Koven A, Zipursky A, Kirby M, Dubé I, et al. A new variant translocation in

acute promyelocytic leukaemia: molecular characterization and clinical correlation. *Leukemia*. 1996;10(4):735-40.

28. Kluk MJ, Abo RP, Brown RD, Kuo FC, Dai C, Pozdnyakova O, et al. Myeloid neoplasm demonstrating a *STAT5B-RARA* rearrangement and genetic alterations associated with all-*trans* retinoic acid resistance identified by a custom next-generation sequencing assay. *Mol Case Stud*. 2015;1(1):a000307. DOI 10.1101/mcs.a000307.
29. Peterson JF, He RR, Nayer H, Cuevo RS, Smadbeck JB, Vasmatzis G, et al. Characterization of a rarely reported *STAT5B/RARA* gene fusion in a young adult with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia with resistance to ATRA therapy. *Cancer Genet*. 2019;237:51-4. DOI 10.1016/j.cancer-gen.2019.06.007.
30. Ichikawa S, Ichikawa S, Ishikawa I, Takahashi T, Fujiwara T, Harigae H. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia with a t(X;17)(p11.4;q21) and *BCOR-RARA* fusion gene. *Cancer Genet*. 2015;208(4):162-3. DOI 10.1016/j.cancer-gen.2015.01.008.
31. Yamamoto Y, Tsuzuki S, Tsuzuki M, Handa K, Inaguma Y, Emi N. *BCOR* as a novel fusion partner of retinoic acid receptor alpha in a t(X;17)(p11;q12) variant of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2010;116(20):4274-83. DOI 10.1182/blood-2010-01-264432.
32. Zhu HH, Yang MC, Wang F, Lou YJ, Jin J, Li K, et al. Identification of a novel *NUP98-RARA* fusion transcript as the 14th variant of acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2020;95(7):E184-E186. DOI 10.1002/ajh.25807.
33. Picharski GL, Andrade DP, Fabro ALMR, Lenzi L, Tonin FS, Ribeiro RC, et al. The Impact of *Flt3* Gene Mutations in Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *Cancers*. 2019;11(9):1311. DOI 10.3390/cancers11091311.
34. Breccia M, Loglisci G, Loglisci MG, Ricci R, Diverio D, Latagliata R, et al. *FLT3-ITD* confers poor prognosis in patients with acute promyelocytic leukemia treated with AIDA protocols: long-term follow-up analysis. *Haematologica*. 2013;98(12):e161-3. DOI 10.3324/haematol.2013.095380.
35. Tripon F, Crauciuc GA, Boglis A, Moldovan V, Sandor-Keri J, Benedek JJ, et al. Co-occurrence of *PML-RARA* gene fusion, chromosome 8 trisomy, and *FLT3 ITD* mutation in a young female patient with de novo acute myeloid leukemia and early death: A CARE case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(14):e19730. DOI 10.1097/MD.00000000000019730.
36. Rasekh EO, Elsayed GM, Madney Y, El Gammal MM. Prognostic Significance of *bcr-1* and *bcr-3* Isoforms of *PML-RARA* and *FLT3-ITD* in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(3):156-67. DOI 10.1016/j.clml.2019.08.006.
37. Poiré X, Moser BK, Gallagher RE, Laumann K, Bloomfield CD, Powell BL, et al. Arsenic trioxide in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia (C9710): prognostic significance of *FLT3* mutations and complex karyotype. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(7):1523-32. DOI 10.3109/10428194.2013.842985.
38. Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):78-85. DOI 10.1200/JCO.1998.16.1.78.
39. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia-Net. *Blood*. 2019;133(15):1630-43. DOI 10.1182/blood-2019-01-894980.
40. Sainy D, Liso V, Cantù-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying *PLZF/RARA* gene rearrangements. *Blood*. 2000;96(4):1287-96.
41. Ma S, Yang L-H, Luedke C, Ingersoll K, Wang E. "Faggot" neutrophils in acute promyelocytic leukemia with ongoing tretinoin therapy. *Br J Haematol*. 2018;183(2):169. DOI 10.1111/bjh.15445.
42. Adams J, Nassiri M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Review and Discussion of Variant Translocations. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(10):1308-13. DOI 10.5858/arpa.2013-0345-RS.
43. Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, Brunet S, González J, González M, et al. Clinical significance of *CD56* expression in patients with

- acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood*. 2011;117(6):1799-805. DOI 10.1182/blood-2010-04-277434.
44. Hiorns LR, Swansbury GJ, Mehta J, Min T, Dainton MG, Treleaven J, et al. Additional chromosome abnormalities confer worse prognosis in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1997;96(2):314-21. DOI 10.1046/j.1365-2141.1997.d01-2037.x.
  45. Tallman MS. Acute Myeloid Leukemia (Version 3.2020) [internet]. [Cited 2020 Aug 20]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)
  46. Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, et al. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL studies. *Ann Hematol*. 2015;94:1347-56. DOI 10.1007/s00277-015-2393-0.
  47. Coutre S. Classification and risk stratification for acute promyelocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10 Suppl 3:S127-S129. DOI 10.3816/CLML.2010.s.024.
  48. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. 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*. 2017;35(6):605-612. DOI 10.1200/JCO.2016.67.1982.
  49. Cicconi L, Platzbecker U, Avvisati G, Paoloni F, Thiede C, Vignetti M et al. Long-term results of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: update of the APL0406 Italian-German randomized trial. *Leukemia*. 2020;34(3):914-8. DOI 10.1038/s41375-019-0589-3.
  50. Min GJ, Cho BS, Park SS, Park S, Jeon YW, Yahng SA, et al. Safety and efficacy of arsenic trioxide and all-trans retinoic acid therapy in acute promyelocytic leukemia patients with a high risk for early death. *Ann Hematol*. 2020;99(5):973-82. DOI 10.1007/s00277-020-04010-9.
  51. Nauffal M, Werner L, Ni J, Stone RM, DeAngelo DJ, McDonnell AM. Rate of differentiation syndrome in patients based on timing of initial all-trans retinoic acid administration. *Leuk Res Rep*. 2019;12:100189. DOI 10.1016/j.lrr.2019.100189.
  52. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(4):775-83. DOI 10.1182/blood-2008-07-168617.
  53. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9. DOI 10.1200/JCO.2003.04.036.
  54. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1295-305. DOI 10.1016/S1470-2045(15)00193-X.
  55. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Daniel M-T, Casinat B, Delarue R, et al. Combined Treatment With Arsenic Trioxide and All-Trans-Retinoic Acid in Patients With Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2326-34. DOI 10.1200/JCO.2003.01.149.
  56. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States Multicenter Study of Arsenic Trioxide in Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3852-60. DOI 10.1200/JCO.2001.19.18.3852.
  57. Aríbi A, Kantarjian HM, Estey EH, Koller CA, Thomas DA, Kornblau SM, et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and gemtuzumab ozogamicin in recurrent acute promyelocytic leukemia. *Cancer*. 2007;109(7):1355-9. DOI 10.1002/cncr.22524.
  58. Ganzel C, Mathews V, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Kuk D, Devlin S, et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(9):1180-3. DOI 10.1038/bmt.2016.96.

59. Sanz MA, Labopin M, Gorin N-C, de la Rubia J, Arcese W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the ATRA era: a

survey of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(8):461-9. DOI 10.1038/sj.bmt.1705620.

