

Título en español:

Caracterización clínica y citogenética de una cohorte de pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en un Hospital Universitario en Medellín, Colombia

Título en Ingles:

Clinical and cytogenetic characterization of a cohort of patients with Acute Promyelocytic Leukemia treated at a University Hospital in Medellín, Colombia

Título abreviado en español: Leucemia Promielocítica Aguda en Colombia

Autores:

Leonardo Mejía Buriticá. Residente de Hematología, Universidad de Antioquia

Manuela Ocampo Medina. Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia

Sigifredo Ospina Ospina. Profesor Epidemiología, Universidad de Antioquia

Carlos Andrés Regino Agamez. Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Gonzalo Vásquez Palacio. Profesor de Genética, Universidad de Antioquia.

José Domingo Torres Hernández. Profesor de Hematología, Universidad de Antioquia

Autor de correspondencia:

Leonardo Mejía Buriticá

leonardo.mejiab@udea.edu.co

Calle 36 sur #27-10 apt 1103, Envigado, Antioquia, Colombia

Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue determinar las características clínicas y citogenéticas de una cohorte de pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) atendidos en un hospital universitario en la ciudad de Medellín, Colombia.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de LPA atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, entre los años 2012 a 2020. Se incluyeron los casos con diagnóstico confirmado por cariotipo, FISH o PCR.

Resultados: Un total de 32 pacientes fueron incluidos. La edad media del diagnóstico fue 37 años. El 84,4% de los pacientes tenía la t(15;17) en el cariotipo, y el 93,75% tenían FISH positivo. El 12,5% de los casos tenían cariotipo complejo. La mortalidad en los primeros 30 días fue del 15,6%, siendo la causa de muerte más frecuente el sangrado. Todos los pacientes que sobrevivieron alcanzaron la remisión completa (84,3%). En un promedio de seguimiento de 24 meses el 14,8% de los casos recayeron. En el análisis bivariado se encontró relación entre sexo masculino y tener cariotipo complejo (p 0,015). No se encontró relación entre cariotipo complejo y mortalidad temprana (p 0,358), tampoco entre cariotipo complejo y recaída (p 0,052).

Conclusiones: Se presentan las características clínicas y citogenéticas de una cohorte de pacientes con LPA en Colombia. El sangrado fue la principal causa de mortalidad temprana, todos los pacientes que sobrevivieron alcanzaron la remisión completa con la terapia de inducción.

Palabras clave:

Leucemia promielocítica aguda, cariotipo, FISH, tretinoína, Trióxido de Arsénico, Idarrubicina

Abstract

Objective: The objective of this work was to determine the clinical and cytogenetic characteristics of a cohort of patients with Acute Promyelocytic Leukemia (APL) treated at a university hospital in Medellín, Colombia.

Methods: A retrospective descriptive study was performed. Patients older than 15 years with a diagnosis of APL treated at the Hospital Universitario San Vicente Fundación, between the years 2012 and 2020 were included. The diagnosis had to be confirmed by karyotype, FISH, or PCR.

Results: A total of 32 patients were included. The mean age of diagnosis was 37 years, 81% had bleeding at the time of diagnosis. 84.4% of the patients had the t(15; 17) in the karyotype, and 93.75% had positive FISH. 12.5% of the cases had a complex karyotype. Mortality in the first 30 days was 15.6%, the most frequent cause of death was bleeding. All patients who survived achieved complete remission (84.3%). In an average follow-up of 24 months, 14.8% of the cases relapsed. In the bivariate analysis, a relationship was found between the male sex and having a complex karyotype (p 0.015). No relationship was found between complex karyotype and early mortality (p 0.358), neither between complex karyotype and relapse (p 0.052).

Conclusions: The clinical and cytogenetic characteristics of a cohort of patients with APL in Colombia are presented. Bleeding was the leading cause of early mortality, all surviving patients achieved complete remission with induction therapy.

Key words: Acute Promyelocytic Leukemia, Karyotype, FISH, tretinoin, Arsenic Trioxide, Idarubicin

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo poco frecuente de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), que se caracteriza por un comportamiento clínico particularmente agresivo y en ausencia de tratamiento, su curso generalmente es fatal(1). No obstante, con los avances en el tratamiento, particularmente la introducción del ácido todo-transretinóico (ATRA) y más recientemente el trióxido de arsénico (ATO), el pronóstico de la enfermedad ha mejorado sustancialmente, de manera que hoy se considera una enfermedad curable con tasas de supervivencia superiores al 90% a 2 años de seguimiento(2). La LPA se origina por una traslocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17, que involucra el gen que codifica para el receptor alfa del ácido retinoico (RARA) en el cromosoma 17 y el gen de la leucemia promielocítica (PML) en el cromosoma 15, dando origen a la traslocación $t(15;17)(q22;q12)$ PML/RARA(3).

En la actualidad, no se dispone de estudios en Colombia que exploren las características clínicas, citogenéticas y de laboratorio de los pacientes con LPA. Esto es importante debido a que se ha demostrado que en los pacientes con neoplasias hematológicas existen diferencias raciales, geográficas y genéticas que pueden dar lugar a variaciones en la presentación clínica de la enfermedad y la respuesta al tratamiento(4).

El propósito de este estudio fue determinar las características clínicas y citogenéticas de una cohorte de pacientes con LPA atendidos en un hospital universitario en la ciudad de Medellín, Colombia.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Este es un estudio de cohorte retrospectiva desarrollado en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín (Colombia), institución de alta complejidad, con aproximadamente 700 camas de hospitalización y alrededor de 36.000 visitas por urgencias cada año.

Entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2020 se seleccionaron del archivo médico las historias clínicas con códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) que correspondían con Leucemia Promielocítica Aguda o Leucemia Mieloide Aguda. Luego se procedió a revisar la historia clínica electrónica y los exámenes de laboratorio, y se seleccionaron los pacientes con diagnóstico confirmado de LPA.

Los pacientes ingresaban al estudio si eran mayores de 15 años y tenían diagnóstico confirmado de LPA por alguno de los siguientes criterios: Cariotipo con evidencia de $t(15;17)$ o alguna de las variantes tales como; $t(11;17)$, $t(5;17)$, $t(X;17)$, FISH positivo para $t(15;17)$ PML/RARA, qPCR positiva para PML/RARA transcritos bcr1, bcr2 o bcr3. Como criterios de exclusión se consideraron la imposibilidad de acceder a la historia clínica o datos incompletos.

Análisis estadístico

Se empleó el software estadístico SPSS (IBM) para el análisis de los datos. Las variables continuas se presentan como media con desviación estándar o mediana y con rango intercuartílico, según la distribución de los datos por la prueba de Shapiro Wilk.

Las categóricas se muestran como frecuencias y proporciones. Para las variables categóricas se realizó la prueba chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Previamente a su ejecución, el proyecto de investigación fue aprobado por la Universidad de Antioquia y el comité de ética de la investigación del Hospital Universitario San Vicente Fundación. Por la naturaleza del estudio no se obtuvo consentimiento informado.

RESULTADOS

Aspectos demográficos y presentación clínica

Se identificaron 344 pacientes en el registro de historia clínica con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda o Leucemia Mieloide, se revisaron las historias clínicas completas, de las cuales 42 correspondían a LPA por criterios morfológicos y 32 fueron confirmados por cariotipo y/o FISH.

Un total de 32 pacientes fueron incluidos en el análisis. Las características de la población se presentan en la Tabla 1. La edad media del diagnóstico fue 37 (DE.15.2) años, con un mínimo de 15 y un máximo de 75 años; el 56,3% (18) de los pacientes fueron del sexo femenino y el total de los pacientes tenían una clase funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1 al momento del diagnóstico. Un paciente tenía historia previa de leucemia linfoblástica aguda en la niñez y había recibido quimioterapia previa, 3 (9,4%) de las pacientes estaban embarazadas al momento del diagnóstico. El tiempo medio de evolución de los

síntomas antes del ingreso fue de 2 semanas, y el 81% (26) presentaron algún tipo de sangrado. Los sitios más frecuentes de sangrado fueron piel (50%) y mucosas (53,1%), seguido por el tracto gastrointestinal (12,5%) y sangrado ginecológico (12,5%). El 15,6% de los pacientes presentaron trombosis, siendo más frecuente la trombosis venosa profunda y la trombosis en el sistema nervioso central (SNC). El 84,4% (27) de los pacientes presentaron neutropenia febril, y los focos identificados más frecuentemente fueron neumonía, infección de tejidos blandos, e infección de las vías urinarias. El 71,9% (23) de los pacientes fueron clasificados como riesgo bajo o intermedio y 28,1% (9) fueron clasificados como alto riesgo de recaída y muerte.

Características citogenéticas

El cariotipo demostró la t(15;17) en el 84,4% (27) de los pacientes. En los 5 casos restantes el cariotipo no mostró alteraciones; sin embargo, en éstos últimos no se alcanzó al menos 20 metafases para evaluación, y fueron confirmados por FISH. De los pacientes con cariotipo anormal, el 28,1% (9) tenían alteraciones adicionales, de los cuales el 12,5% (4) fueron clasificados como cariotipos complejos por presentar 3 o más alteraciones citogenéticas.

El FISH para PML/RARA fue realizado en el 93,7% (30) de los pacientes, y fue positivo en todos los casos analizados. Al momento del diagnóstico, únicamente se realizó PCR para PML/RARA en 21,9% (7) de los casos, y éstos fueron positivos para el tipo bcr1.

Tratamiento

Todos los pacientes, excepto uno que murió antes del inicio de la terapia, recibieron tratamiento con ATRA, el cual estuvo acompañado en la mayoría de los casos por una antraciclina, siendo Idarubicina la más utilizada en 65,6% de los casos seguida por Daunorubicina en el 3,1%. Seis pacientes (18,8%) recibieron tratamiento con ATO en primera línea. El uso de dexametasona fue documentado en 14 casos (43,8%).

Complicaciones, letalidad y recaída

Se registró el diagnóstico de síndrome de diferenciación en 34% de los casos, todos recibieron tratamiento con esteroides y no se registraron muertes como causa directa de esta complicación.

Cinco pacientes (15,6%) murieron en los primeros 30 días después del ingreso. La principal causa de muerte fue el sangrado en el 80% y sepsis en el 20%. Todos los pacientes que sobrevivieron (84,3%), alcanzaron la remisión completa con la quimioterapia de inducción. De los 27 pacientes que alcanzaron la remisión completa, 4 (14,8%) presentaron recaída de la enfermedad con un seguimiento promedio de 24 meses.

Relación entre cariotipo complejo, mortalidad y recaída.

En el análisis bivariado (tabla 2) se encontró relación entre sexo masculino y tener cariotipo complejo (p 0,015). No se encontró relación entre cariotipo complejo y mortalidad temprana (p 0,358), tampoco entre cariotipo complejo y recaída (p 0,052).

DISCUSIÓN

La LPA es una enfermedad de baja prevalencia, que corresponde a menos del 10% de los casos de LMA, con una incidencia estimada en países occidentales de 0,1 por 100.000 habitantes(5,6). En Latinoamérica se disponen de algunas series de casos(7–11) y un gran estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 183 pacientes provenientes de Brasil, México, Chile y Uruguay(12). Sin embargo, poco es conocido acerca del comportamiento clínico y las características citogenéticas de la enfermedad en Colombia.

Martínez O, realizó un análisis retrospectivo de 189 pacientes diagnosticados con LMA en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá entre los años 1970 y 1999, encontrando 24 casos de pacientes con LPA(13). En un resumen presentado en 2020 en The ASH Annual Meeting and Exposition, Martínez H et al, identificaron 2986 casos de LPA en el Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud (RIPS) del sistema de salud colombiano, demostrando un aumento progresivo de la prevalencia en los últimos años, además de una probable presentación cíclica de la enfermedad, en periodos que oscilan entre 10 y 17 meses(14). No obstante, se desconoce si estos casos corresponden a diagnósticos presuntivos o confirmados de la enfermedad y no hay información sobre las características demográficas, clínicas, citogenéticas y los tratamientos recibidos por esta población. En una publicación reciente de Pardo-González et al(15), se presenta una cohorte de 30 pacientes pediátricos con diagnóstico de LPA atendidos en el hospital La Misericordia de Bogotá, quienes recibieron el protocolo PETHEMA LPA 99, entre los años 2005 y 2012.

En nuestro conocimiento, nuestro estudio presenta la cohorte más grande de pacientes adultos con diagnóstico confirmado de LPA en Colombia, en el cual se presentan las características demográficas, clínicas y citogenéticas de 32 pacientes atendidos en un solo centro en un periodo de 8 años en la ciudad de Medellín.

La edad promedio de nuestra cohorte fue 37 años con una edad máxima de 75 años, la cual fue un poco mayor a la reportada por Martínez O(13), y similar a la reportada en las cohortes internacionales(7). En nuestro estudio se incluyeron pacientes desde los 15 años, dado que en el centro en el que se desarrolló la investigación este es el límite de edad para ingreso al servicio de hematología de adultos. Con respecto al género, se encontró una distribución similar de la enfermedad, siendo el 56.3% de los afectados del sexo femenino y 43,8% del sexo masculino, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura(16).

Un paciente tenía antecedente de LLA para la cual había recibido quimioterapia de alta intensidad. La asociación entre LPA y uso previo de agentes citotóxicos está bien descrita en la literatura, esta entidad es conocida como LPA relacionada con la terapia, y tiene un pico de incidencia en los primeros 3 años después del tratamiento quimioterapéutico(17–19).

El sangrado macroscópico estuvo presente en el 81% de los pacientes al momento del diagnóstico, siendo más frecuente por piel y mucosas, seguido por el sangrado ginecológico y el tracto gastrointestinal. Cuatro pacientes murieron como causa directa del sangrado, siendo la hemorragia en el sistema nervioso central (CNS) la causa más frecuente de muerte en nuestra cohorte. No se realizó estudio

de líquido cefalorraquídeo para determinar si existía infiltración del SNC por la Leucemia. Llamativamente, la alteración en los parámetros de coagulación no fue prominente en esta cohorte, sin embargo, todos los pacientes se presentaron con trombocitopenia. Esto es consistente con lo descrito en LPA, donde el sangrado es una manifestación cardinal de la enfermedad, pero los parámetros de laboratorio son predictores pobres de esta complicación(20).

La ocurrencia de trombosis ha sido reportada en los pacientes con leucemia aguda y la LPA se ha considerado un factor de riesgo para trombosis. En el presente estudio se encontró una incidencia del 15,6%, la cual es mayor a la reportada por De Stefano et al(21), quienes encontraron una incidencia de trombosis del 6.3%. En nuestra cohorte fue más frecuente la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar seguido por la trombosis en el SNC. Aunque no fue directamente evaluado, es probable que el uso de profilaxis farmacológica para trombosis en esta cohorte haya sido baja por las altas tasas de sangrado y trombocitopenia.

El 84,4% de los pacientes de la cohorte presentaron neutropenia febril durante la inducción, lo cual corresponde con la incidencia reportada en pacientes con leucemia aguda(22). Yadegarynia et al, informaron neumonía como el foco más frecuente de infección en los pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril, siendo similar a lo encontrado en nuestra cohorte, sin embargo, nosotros encontramos una tasa mucho más alta de infección de tejidos blandos (18,5%) a lo previamente reportado(23). Aunque la mortalidad de la neutropenia febril ha sido reportada alrededor del 10%(24), en nuestra cohorte solo una muerte fue atribuida a infección.

Ninguno de los casos analizados presentó leucostasis ni síndrome de lisis tumoral, dichas complicaciones son más frecuentes en otros tipos de LMA, quizá porque la leucocitosis en LPA se asocia a mortalidad temprana por sangrado(25). Esta situación se relaciona con el hallazgo de que la mayoría de los casos de nuestra cohorte eran de riesgo bajo o intermedio, solo el 28,1% de los pacientes fueron clasificados como riesgo alto. La clasificación de riesgo utilizada fue de acuerdo con el conteo de leucocitos y plaquetas al momento del diagnóstico de la siguiente manera: riesgo bajo, leucocitos <10.000 cel x mL y plaquetas ≥ 40.000 cel x mL; riesgo intermedio, conteo de leucocitos <10.000 cel x mL y plaquetas <40.000 cel x mL; y riesgo alto, conteo de leucocitos ≥ 10.000 cel x mL, independiente del conteo de plaquetas(26,27).

En el 84,4% de los pacientes se demostró la presencia de la t(15;17), en el resto no se obtuvieron suficientes metafases para evaluación. No se identificaron casos de otras traslocaciones relacionadas con LPA y que se han asociado con falta de respuesta al tratamiento(28). 28,1% de los pacientes tenían alteraciones en el cariotipo adicionales a la t(15;17) y 12,5% fueron clasificados como cariotipos complejos, definido como la presencia de 3 o más alteraciones citogenéticas(29).

En un estudio por Labrador et al, en el que se analizó la significancia clínica de las alteraciones citogenéticas adicionales a la t(15;17) en 1559 pacientes con LPA tratados con ATRA + quimioterapia, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para los casos con 2 o más alteraciones citogenéticas adicionales, sin embargo, para aquellos casos de cariotipos muy complejos, definido como 3 o más alteraciones citogenéticas adicionales, el riesgo de recaída fue mayor con una

p 0,003(30). Para el caso de los pacientes que reciben ATO en la terapia de primera línea los estudios son controversiales. Lou et al, encontraron en un estudio retrospectivo que tener alteraciones citogenéticas adicionales y cariotipo complejo no afectó la supervivencia global ni el riesgo de recaída en una serie de 271 pacientes con LPA que recibieron ATO(31). Por su parte, Poiré et al, realizaron un análisis del protocolo C9710 del “North American Leukemia Intergroup” que incluyó 245 pacientes con LPA, encontrando que tener cariotipo complejo estaba relacionado con una disminución en la supervivencia global independiente de la terapia con ATO(32). En el presente estudio se realizó un análisis bivariado exploratorio, no se encontró relación entre cariotipo complejo y muerte ni entre cariotipo complejo y recaída, aunque en este último ítem la p se aproxima a la significancia estadística lo que se puede explicar por el tamaño de muestra menor de nuestra cohorte. Para el caso de cariotipo complejo, se encontró que este fue más frecuente en pacientes de sexo masculino con una p estadísticamente significativa (0,015).

Al 93,75% de los pacientes se les realizó FISH para PML/RARA en el aspirado de médula ósea, obteniendo resultado positivo en todos los casos. Con respecto a la PCR para PML/RARA, esta solo fue realizada en 7 pacientes de la cohorte al momento del diagnóstico, siendo estos positivos para el tipo bcr1. Si bien la isoforma bcr1 ha sido descrita como la más prevalente en la población latinoamericana(28,33), el presente estudio no permite concluir que esta es la más frecuente en nuestra población dado que la PCR solo fue realizada en el 21,9% de los pacientes de la cohorte.

La mutación FLT3-ITD ha sido reportada hasta en el 30 % de los pacientes con LPA(34). Reportes tempranos indicaron un peor pronóstico en los pacientes portadores de esta mutación tratados con ATRA(35–37). 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(32). Aunque se había planteado como objetivo de nuestro estudio describir la prevalencia de la mutación FLT3, no encontramos ningún caso a quien se le hubiese realizado esta mutación.

Todos los pacientes de la cohorte, excepto uno, que murió antes del inicio del tratamiento, recibieron tratamiento con ATRA, el cual estuvo acompañado más frecuentemente por una antraciclina, principalmente idarubicina. Sólo 18,8% recibieron tratamiento con ATO, lo cual se explica por su mayor costo y porque este medicamento no está cubierto por el sistema de salud colombiano. El síndrome de diferenciación se presentó en el 34% de los casos, lo cual es concordante con lo reportado en la literatura, donde se describen incidencias que varían entre el 2 al 48%(38). Este amplio rango se explica por las diferencias en los criterios para el diagnóstico y en la falta de reconocimiento de la condición en las series más antiguas.

La mortalidad en los primeros 30 días fue del 15,6%, siendo el sangrado la principal causa de muerte. Todos los pacientes que sobrevivieron alcanzaron la remisión completa con la terapia de inducción (84,3%) y no se documentaron casos de resistencia primaria al tratamiento. Estos datos son comparables con los reportadas por el estudio latinoamericano IC-APL en el que se obtuvo una tasa de

remisión completa del 85% y una mortalidad en la inducción del 15%(39). No obstante, la mortalidad fue mayor a la reportada por los estudios europeos quienes reportan una mortalidad menor al 5% en los primeros 30 días(2,39). De igual forma, la tasa de recaída a 24 meses fue mayor en nuestra cohorte (14,8%) que la reportada por el grupo europeo, quienes encontraron una tasa de recaída del 1% para los pacientes que recibieron ATRA + ATO, y 6% para los pacientes que recibieron ATRA + quimioterapia(2). Esta diferencia en la supervivencia y la tasa de recaída se podría explicar por dificultades en el acceso a los servicios de salud y al cuidado de soporte de algunos pacientes en nuestro medio.

Por último, nuestro estudio tiene limitaciones, principalmente el carácter retrospectivo y que este fue realizado en un solo centro. Tampoco fue posible incluir pacientes atendidos antes del año 2012 por cambio del software de la historia clínica electrónica de la institución, lo cual impidió contar con una muestra mayor. De igual forma, se considera una limitación el tratamiento no homogéneo recibido por los pacientes de la cohorte, de manera que, dado el bajo número de pacientes que recibieron ATO, no fue posible analizar los desenlaces de este subgrupo por aparte. Finalmente, la recaída de los pacientes en esta cohorte fue documentada principalmente por criterios morfológicos y se dispone de poca información del aclaramiento de la PCR para PML/RARA, la cual es el estándar en la actualidad para evaluar la respuesta al tratamiento(26).

CONCLUSIÓN

Se presentan los resultados de la cohorte más grande de pacientes con LPA en Colombia. Las tasas de mortalidad, remisión completa y recaída son similares a

las reportadas por otras series latinoamericanas pero inferiores a estudios provenientes de países europeos. Se requieren estudios prospectivos basados en tratamientos modernos, así como mejorar las condiciones de acceso a los servicios de salud para mejorar los desenlaces de los pacientes con LPA en nuestro medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ryan MM. Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary. *J Adv Pract Oncol*. 2018 Mar;9(2):178–87.
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 Jul;369(2):111–21.
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.
4. Kirtane K, Lee SJ. Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies. *Blood*. 2017 Oct;130(15):1699–705.
5. Thomas X. Acute Promyelocytic Leukemia: A History over 60 Years-From the Most Malignant to the most Curable Form of Acute Leukemia. *Oncol Ther*. 2019 Jun;7(1):33–65.
6. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al.

- Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov;116(19):3724–34.
7. Rego EM, Jácomo RH. Epidemiology and treatment of acute promyelocytic leukemia in Latin America. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1).
 8. Roldán MTM, Ramírez PH, Guerchicoff ES, Antuña GM, Ballester Santovenia JM. Frecuencia de la leucemia promielocítica en Cuba. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2001;17(1):49–54.
 9. Jácomo RH, Melo RAM, Souto FR, de Mattos ER, de Oliveira CT, Fagundes EM, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. Vol. 92, *Haematologica*. Italy; 2007. p. 1431–2.
 10. De Salvo L, Weir Medina J, Gómez Sánchez O, de Baena ES, de Ramos BU, Guevara J, et al. [Acute promyelocytic leukemia in the west of Venezuela]. *Sangre (Barc)*. 1989 Oct;34(5):329–31.
 11. Ruiz-Argüelles GJ. Promyelocytic leukemia in Mexican Mestizos. Vol. 89, *Blood*. United States; 1997. p. 348–9.
 12. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Del Rosario Uriarte M, Jacomo RH, et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood*. 2013;121(11):1935–43.
 13. Martínez O. Epidemiología de la leucemia promielocítica aguda en el adulto. *Acta Médica Colomb*. 2004;29(3):4.

14. Martínez Cordero H, Ospina Idarraga J, Castañeda Contreras X, Rico Mendoza A, Idrobo H, Martínez Correa L, et al. Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Seasonal Behavior in Colombia for the Period 2009-2019. *Blood* [Internet]. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):38–9. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-143191>
15. Pardo-Gonzalez CA, Lagos-Ibarra JJ, Ballesteros-Linares A, Sarmiento Urbina IC, Contreras-Acosta AD C-B. [Resultados de la implementación del protocolo PETHEMA LPA 99 en el tratamiento niños con leucemia promielocítica aguda en Bogotá, Colombia]. *Rev la Fac Med*. 2021;69(2):1–10.
16. Rego EM, Jácomo RH. Epidemiology and treatment of acute promyelocytic leukemia in latin america. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011049.
17. Ravandi F. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. Vol. 96, *Haematologica*. 2011. p. 493–5.
18. Rashidi A, Fisher SI. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Med Oncol*. 2013;30(3):625.
19. 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.
20. Naymagon L, Mascarenhas J. Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia:

Can it be predicted and prevented? *Leuk Res.* 2020 Jul;94:106356.

21. 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 Sep;3(9):1985–92.
22. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Feb;31(6):794–810.
23. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. Vol. 37, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* United States; 2003. p. 1144–5.
24. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006 May;106(10):2258–66.
25. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and Leukostasis in Acute Myeloid Leukemia: Can a Better Understanding of the Underlying Molecular Pathophysiology Lead to Novel Treatments? *Cells.* 2020 Oct;9(10).

26. 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 LeukemiaNet. *Blood*. 2019;133(15):1630–43.
27. Coutre S. Classification and risk stratification for acute promyelocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Oct;10 Suppl 3:S127-9.
28. Mejia-Buritica L, Torres-Hernandez D. Leucemia promielocítica aguda. Estado del arte. 2021;34(1):42–53.
29. Mrózek K, Eisfeld A-K, Kohlschmidt J, Carroll AJ, Walker CJ, Nicolet D, et al. Complex karyotype in de novo acute myeloid leukemia: typical and atypical subtypes differ molecularly and clinically. *Leukemia*. 2019 Jul;33(7):1620–34.
30. Labrador J, Luño E, Vellenga E, Brunet S, González-Campos J, Chillón MC, et al. Clinical significance of complex karyotype at diagnosis in pediatric and adult patients with de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2019 May;60(5):1146–55.
31. Lou Y, Suo S, Tong H, Ye X, Wang Y, Chen Z, et al. Characteristics and prognosis analysis of additional chromosome abnormalities in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide as the front-line therapy. *Leuk Res*. 2013 Nov;37(11):1451–6.

32. 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 Jul;55(7):1523–32.
33. 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 Leukemi. *Ann Hematol*. 2014 Dec;93(12):2001–10.
34. 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 (Basel)*. 2019;11(9):1311.
35. 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. Vol. 98, *Haematologica*. 2013. p. e161-3.
36. Tripon F, Crauciuc GA, Boglis A, Moldovan V, Sandor-Keri J, Benedek IJ, 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. *Med*. 2020;99(14):e19730.

37. 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.
38. Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2019 Oct;187(2):157–62.
39. Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte MR, 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 Aug;94(8):1347–56.

TABLAS

Tabla 1: características de la población

Características de la población		
Característica		Pacientes incluidos (N=32)
Edad (años)	Media	37
	Rango	15-75
Sexo - N. (%)	Masculino	14 (43.8%)
	Femenino	18 (56.3%)
Antecedentes	Embarazo al momento del diagnóstico	3 (9.4%)
	Quimioterapia previa	1 (3.1%)*
Estado funcional ECOG	0	24 (75%)
	1	8 (25%)
	2 a 4	0 (0%)
Tiempo de evolución de los síntomas previo al ingreso (días)	Media	16,1
	Rango	0-60
Sangrado macroscópico al ingreso	Total	26 (81%)
Sitio de sangrado**	Mucosas	17 (53.1%)
	Piel	16 (50%)
	Pulmón	1 (3.1%)
	Sistema Nervioso Central	3 (9,4%)
	Ginecológico	4 (12,5%)
	Vías urinarias	1 (3.1%)
	Tracto gastrointestinal	4 (12,5%)
Trombosis	Total	5 (15,6%)
Tipo de trombosis	Embolia pulmonar	1 (20%)
	Sistema Nervioso Central	2 (40%)
	Trombosis venosa profunda	2 (40%)
Neutropenia febril	Total	27 (84,4%)
Foco infeccioso	Neumonía	5 (18,5%)

	Infección de vías urinarias	3 (11,1%)
	Bacteriemia	2 (7,4%)
	Tracto gastrointestinal	2 (7,4%)
	Tejidos blandos	5 (18,5%)
	Sin foco/No especificado	10 (37%)
Leucostasis		0 (0%)
Síndrome de lisis tumoral		0 (0%)
Laboratorio: media (rango)	Leucocitos (cel x mL)	11575 (400-94.000)
	Plaquetas (cel x mL)	30531 (3000 - 105000)
	Hemoglobina (gr/dl)	9,4 (3,9 - 14,5)
	Recuento absoluto cde neutrófilos (cel/mL)	3248 (100 - 39300)
	Tiempo de protrombina (seg)	14,9 (11,7 - 20,1)
	Tiempo parcial de tromboplastina (seg)	28,2 (16,6 - 36,4)
	Fibrinógeno (mg/dl)	291 (60 -758)
	Creatinina (mg/dl)	0,8 (0,5 - 1,25)
Clasificación del riesgo	Bajo	6 (18,8%)
	Intermedio	17 (53,1%)
	Alto	9 (28,1%)
Cariotipo	t(15;17)	27 (84,4%)
Numero de alteraciones citogenéticas	1	23 (71,9%)
	2	5 (15,6%)
	3 o más	4 (12,5%)
Cariotipo complejo		4(12,5%)
FISH para PML/RARA	Positivo	30 (93.75%)
	No realizado	2 (6,25%)
PCR para PML/RARA	bcr1	7 (21,9%)
	No realizado	25 (78,1%)
Tratamiento de primera línea	ATRA	31 (96,9%)
	ATO	6 (18,8%)
	Idarubicina	21 (65,6%)
	Daunorubicina	1 (3,1%)

	Dexametasona	14 (43,8%)
Síndrome de diferenciación		11 (34%)
Muerte primeros 30 días		5 (15,6%)
Causa de la muerte	Sangrado	4 (80%)
	Sepsis	1 (20%)
Remisión completa (RC)		27 (84,3%)
Recaída después de la RC (media de seguimiento 24 meses)***		4 (14,8%)

*Un paciente con LLA y quimioterapia en la infancia

**Porcentajes suman más del 100% porque algunos pacientes presentaban sangrado en más de una localización.

***El seguimiento corresponde a 27 pacientes que alcanzaron la remisión completa

Tabla 2: Análisis Bivariado

Análisis bivariado										
		Muerte primeros 30 días			Recaída			Sexo		
		Si	No	p	Si	No	p	Masculino	Femenino	p
Cariotipo complejo	Si	0	4	0,358	2	1	0,052	4	0	0,015
	No	5	23		2	12		10	18	