

## Caracterización clínica y citogenética de una cohorte de pacientes con leucemia promielocítica aguda atendidos en un Hospital Universitario en Medellín, Colombia

**Clinical and cytogenetic characterization of a cohort of patients with acute promyelocytic leukemia treated at a University Hospital in Medellín, Colombia**

Leonardo Mejía-Buriticá<sup>1</sup> , Manuela Ocampo-Medina<sup>2</sup>,  
 Sigifredo Ospina-Ospina<sup>3</sup> , Carlos Andrés Regino-Agámez<sup>4</sup> ,  
 Gonzalo Vásquez-Palacio<sup>5</sup> , José Domingo Torres-Hernández<sup>6</sup> 

**Resumen. 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. El objetivo de este trabajo fue determinar las características clínicas y citogenéticas de una cohorte de pacientes con LPA, con la finalidad de evaluar su relación con las complicaciones, el pronóstico y el desenlace de estos pacientes. **Metodología.** Se realizó un estudio observacional, 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. **Resultados.** Un total de 32 pacientes fueron incluidos. La edad media del diagnóstico fue 37 años. El 84,4% de los pacientes tenía la traslocación (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 el sangrado la causa de muerte más frecuente. 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

<sup>1</sup> Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hematología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. E-mail: leonardo.mejiaab@udea.edu.co.

<sup>2</sup> Médica General, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médico, Especialista en Microbiología, Especialista en Epidemiología. Profesor, Epidemiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Médico, Especialista en Medicina Interna, IPS Universitaria, Clínica León XIII. Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Biólogo, Especialista en Citogenética Humana, MSc en Ciencias Básicas Biomédicas. Profesor, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>6</sup> Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hematología. Profesor, Hematología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2022;26:273-286. <https://doi.org/10.36384/01232576.591>.

Recibido el 25 de abril de 2022; aceptado el 28 de mayo de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022®.

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 en el sistema nervioso central fue la principal causa de mortalidad temprana, todos los pacientes que sobrevivieron alcanzaron la remisión completa con la terapia de inducción. Las tasas de mortalidad, remisión completa y recaída fueron similares a las reportadas por otras series latinoamericanas, pero inferiores a estudios provenientes de países europeos. Contrario a lo reportado en otros estudios, no se encontró relación entre el cariotipo complejo y la mortalidad temprana o recaída.

**Palabras clave:** leucemia promielocítica aguda, cariotipo, hibridación fluorescente *in situ*, ácido todo-trans-retinoico, tretinoína, trióxido de arsénico, idarrubicina.

**Abstract. Introduction.** Acute promyelocytic leukemia (APL) is a rare subtype of acute myeloid leukemia (AML), characterized by a particularly aggressive clinical behavior, that in the absence of treatment is usually fatal. The objective of this work was to determine the clinical and cytogenetic characteristics of a cohort of patients with APL, in order to evaluate their relationship with the outcome and prognosis of these patients.

**Methodology.** An observational, descriptive, retrospective study of patients older than 15 years with a diagnosis of APL treated at the Hospital Universitario San Vicente Fundación, between 2012 and 2020, was carried out. **Results.** A total of 32 patients were included. The mean age at diagnosis was 37 years, 84.4% of the patients had the t(15;17) in the karyotype, and 93.75% had positive FISH. 12.5% of cases had a complex karyotype. Mortality in the first 30 days was 15.6%, with bleeding being the most common cause of death. All patients who survived achieved complete remission (84.3%). In an average follow-up of 24 months, 14.8% of 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 ( $p=0.358$ ), nor between complex karyotype and relapse ( $p=0.052$ ). **Conclusions.** We present the clinical and cytogenetic characteristics of a cohort of patients with APL in Colombia. Central nervous system bleeding was the main cause of early mortality, with all surviving patients achieving complete remission on induction therapy. Mortality, complete remission and relapse rates were similar to those reported by other Latin American series, but lower than studies from European countries. Contrary to what has been reported in other studies, no relationship was found between complex karyotype and early mortality or relapse.

**Keywords:** acute promyelocytic leukemia, karyotype, *in situ* hybridization, fluorescence, tretinoína, 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-trans-retinoico (ATRA, del inglés, *All-Trans Retinoic Acid*), y más recientemente el trióxido de arsénico (ATO, del inglés, *Arsenic*



*Trioxide*), 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].

La LPA puede presentar complicaciones tanto hemorrágicas como trombóticas [4]. Las principales causas del sangrado son la coagulación intravascular diseminada (CID), la hiperfibrinólisis y la trombocitopenia asociada a disfunción plaquetaria [4]. La hemorragia intracraneal es la principal complicación hemorrágica y la causa más frecuente de muerte prematura [5]. Por otra parte, la trombosis venosa y arterial (embolia pulmonar, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares isquémicos), a pesar de que puede pasar desapercibida debido a su baja incidencia en comparación con los trastornos hemorrágicos [5,6], se presenta en el 5% a 20% de los pacientes [6].

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 [7].

El propósito de este estudio fue determinar las características clínicas y cito-

genéticas de una cohorte de pacientes con LPA, atendidos en un Hospital Universitario en la ciudad de Medellín, Colombia.

## Metodología

### Diseño del estudio y población

Este es un estudio observacional descriptivo, retrospectivo, 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. 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, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2020. 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* o qPCR positiva para *PML/RARA* transcriptos 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 variables categóricas se muestran como frecuencias y proporciones, y se les 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

En el registro de las historias clínicas, se identificaron 344 pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda o leucemia mieloide aguda. 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 ( $DE \pm 15,2$ ) años, con un mínimo de 15 y un máximo de 75 años; el 56,3% ( $n=18$ ) 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 los 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% ( $n=26$ ) presentaron algún tipo de sangrado. Los sitios más frecuentes de sangrado fueron piel (50%) y mucosas (53,1%), seguidos por el tracto gastrointestinal (12,5%) y 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 de infección identificados más frecuentemente fueron pulmones, tejidos blandos y vías urinarias. El 71,9% ( $n=23$ ) de los pacientes fueron clasificados con riesgo bajo o intermedio, y 28,1% ( $n=9$ ) fueron clasificados con alto riesgo de recaída y muerte.

### Características citogenéticas

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

El FISH para *PML/RARA* fue realizado en el 93,7% ( $n=30$ ) 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% (n=7) de los casos, y 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; idarubicina fue 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 [8,9]. En Latinoamérica se dispone de algunas series de casos [10-14] y de un gran estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 183 pacientes provenientes de Brasil, México, Chile y Uruguay [15]. Sin embargo, poco es conocido acerca del comportamiento clínico y las características citogenéticas de la enfermedad en Colombia.

Entre los casos reportados en Colombia está el de Martínez [16], quién 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, donde se encontraron 24 casos de pacientes con LPA. También, en un resumen presentado en el 2020 en *The ASH Annual Meeting and Exposition*, Martínez y colaboradores [17] identificaron 2.986 casos de LPA en el Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud (RIPS) del sistema de salud colombiano, donde demostraron un aumento progresivo de la prevalencia en los últimos años, además de una probable presentación cíclica de la enfermedad en períodos que oscilan entre 10 y 17 meses. 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 ni de los tratamientos recibidos por esta población. Por último, en una publicación reciente de Pardo-González y colaboradores [18], se presentó una

**Tabla 1.** Características de la población

	<b>Características</b>	<b>Pacientes incluidos (n=32)</b>
Edad (años)	Media aritmética	37
	Rango	15-75
Sexo, n (%)	Masculino	14 (43,8%)
	Femenino	18 (56,3%)
Antecedentes, n (%)	Embarazo al momento del diagnóstico	3 (9,4%)
	Quimioterapia previa	1 (3,1%)*
	0	24 (75%)
Estado funcional ECOG, n (%)	1	8 (25%)
	2 a 4	0 (0%)
Tiempo de evolución de los síntomas previo al ingreso (días)	Media aritmética	16,1
	Rango	0-60
Sangrado macroscópico al ingreso, n (%)	Total	26 (81%)
	Mucosas	17 (53,1%)
	Piel	16 (50%)
	Pulmón	1 (3,1%)
Sitio de sangrado**, n (%)	Sistema nervioso central	3 (9,4%)
	Ginecológico	4 (12,5%)
	Vías urinarias	1 (3,1%)
	Tracto gastrointestinal	4 (12,5%)
Trombosis, n (%)	Total	5 (15,6%)
	Embolia pulmonar	1 (20%)
Tipo de trombosis, n (%)	Sistema nervioso central	2 (40%)
	Trombosis venosa profunda	2 (40%)
Neutropenia febril, n (%)	Total	27 (84,4%)
	Neumonía	5 (18,5%)
	Infección de vías urinarias	3 (11,1%)
Foco infeccioso, n (%)	Bacteriemia	2 (7,4%)
	Tracto gastrointestinal	2 (7,4%)
	Tejidos blandos	5 (18,5%)
	Sin foco/no especificado	10 (37%)
Leucostasis, n (%)	-	0 (0%)
Síndrome de lisis tumoral, n (%)	-	0 (0%)
Laboratorio, media (rango)	Leucocitos por $\mu$ L	11.575 (400-94.000)
	Plaquetas por $\mu$ L	30.531 (3.000-105.000)

Continúa

Laboratorio, media (rango)	Hemoglobina (g/dL)	9,4 (3,9-14,5)
	Recuento absoluto de neutrófilos por $\mu\text{L}$	3.248 (100- 39.300)
	Tiempo de protrombina (segundos)	14,9 (11,7-20,1)
	Tiempo parcial de tromboplastina (segundos)	28,2 (16,6-36,4)
	Fibrinógeno (mg/dL)	291 (60-758)
	Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,5-1,25)
	Bajo	6 (18,8%)
Clasificación del riesgo, n (%)	Intermedio	17 (53,1%)
	Alto	9 (28,1%)
Cariotipo, n (%)	t(15;17)	27 (84,4%)
	1	23 (71,9%)
Número de alteraciones citogenéticas, n (%)	2	5 (15,6%)
	3 o más	4 (12,5%)
Cariotipo complejo, n (%)	-	4 (12,5%)
FISH para <i>PML/RARA</i> , n (%)	Positivo	30 (93,75%)
	No realizado	2 (6,25%)
PCR para <i>PML/RARA</i> , n (%)	bcr1	7 (21,9%)
	No realizado	25 (78,1%)
Tratamiento de primera línea, n (%)	ATRA	31 (96,9%)
	ATO	6 (18,8%)
	Idarubicina	21 (65,6%)
	Daunorubicina	1 (3,1%)
	Dexametasona	14 (43,8%)
Síndrome de diferenciación, n (%)	-	11 (34%)
Muerte primeros 30 días, n (%)	-	5 (15,6%)
Causa de la muerte, n (%)	Sangrado	4 (80%)
	Sepsis	1 (20%)
Remisión completa (RC), n (%)	-	27 (84,3%)
Recaída después de la RC (media de seguimiento 24 meses)***, n (%)	-	4 (14,8%)

\* Un paciente con LLA y quimioterapia en la infancia.

\*\* Los 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.

ATRA: ácido todo-trans-retinoico; ATO: trióxido de arsénico.

**Tabla 2.** Distribución de los cariotipos complejos según la mortalidad en los primeros 30 días, la recaída y el sexo

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

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.

Según se tiene conocimiento, el estudio presentado posee la cohorte más grande de pacientes adultos con diagnóstico confirmado de LPA en Colombia, en el cual se muestran 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 la cohorte fue 37 años con una edad máxima de 75 años, la cual fue un poco mayor a la reportada por Martínez [16], y similar a la reportada en las cohortes internacionales [10]. En nuestro estudio se incluyeron pacientes desde los 15 años de edad, dado que en el centro en el que se desarrolló la investigación, ese es el límite de edad para el 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 [10]. 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 [19-21].

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 del tracto gastrointestinal. Cuatro pacientes murieron como causa directa del sangrado, siendo la hemorragia en el SNC la causa más frecuente de muerte en nuestra cohorte, al igual que en otros estudios reportados [5,6,22-24]. No se realizó estudio de líquido cefalorraquídeo para determinar si existía infiltración del SNC por la leucemia. Llamativamente, la alteración en los parámetros de la coagulación no fue prominente en esta cohorte, sin embargo, todos los pacientes presentaron 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 [25].

La ocurrencia de trombosis ha sido reportada en los pacientes con leucemia aguda y LPA. En el presente estudio se encontró una incidencia del 15,6%, la cual es mayor a la reportada por De Stefano y colaboradores [26], quienes encontraron una incidencia de trombosis del 6,3%. En nuestra cohorte fue más frecuente la trombosis venosa profunda y la embolia pul-

monar seguidas 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 [27]. Yadegarynia y colaboradores [28] informaron la neumonía como el foco más frecuente de infección en los pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril, similar a lo encontrado en nuestra cohorte, sin embargo, hubo una tasa mucho más alta de infección de tejidos blandos (18,5%), en comparación a lo previamente reportado [28]. Aunque la mortalidad de la neutropenia febril ha sido reportada alrededor del 10% [29], 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, quizás porque la leucocitosis en LPA se asocia más a mortalidad temprana por sangrado [30]. Esta situación se relaciona con el hallazgo de que la mayoría de los casos de nuestra cohorte eran de riesgo bajo o intermedio, y solo el 28,1% de los pacientes fueron clasificados como de 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  $<10.000/\mu\text{L}$  y plaquetas  $\geq40.000/\mu\text{L}$ ; riesgo intermedio, conteo de leucocitos  $<10.000/\mu\text{L}$  y plaquetas  $<40.000/\mu\text{L}$ ; y riesgo alto, conteo de leucocitos  $\geq10.000/\mu\text{L}$ , independiente del conteo de plaquetas [31,32].

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 la evaluación. No se identificaron casos de otras traslocaciones relacionadas con LPA, que se hayan asociado con falta de respuesta al tratamiento [33]. El 28,1% de los pacientes tenían alteraciones en el cariotipo adicionales a la t(15;17), y 12,5% fueron clasificados como cariotipos complejos, definidos como la presencia de 3 o más alteraciones citogenéticas [34]. En un estudio realizado por Labrador y colaboradores [35], en el que se analizó la significancia clínica de las alteraciones citogenéticas adicionales a la t(15;17) en 1.559 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, definidos como 3 o más alteraciones citogenéticas adicionales, el riesgo de recaída fue mayor con una  $p=0,003$ .

Para el caso de los pacientes que reciben ATO en la terapia de primera línea, los estudios son controversiales. Lou y colaboradores [36] 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. Por su parte, Poiré y colaboradores [37] realizaron un análisis del protocolo C9710 del *North American Leukemia Intergroup* que incluyó 245 pacientes con LPA, donde se encontró que tener cariotipo complejo estaba relacionado con una disminución en la supervivencia global independiente de la terapia con ATO, al igual que los resultados del estudio de Epstein-Peterson y colaboradores [38], donde se demos-

tró una supervivencia libre de eventos inferior para los pacientes que albergaban un cariotipo complejo ( $p=0,002$ ). En el presente estudio se realizó un análisis bivariado exploratorio, y 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 fue más frecuente en pacientes de sexo masculino ( $p=0,015$ ).

Al 93,75% de los pacientes se les realizó FISH para *PML/RARA* en el aspirado de médula ósea, y se obtuvo un resultado positivo en todos los casos. Con respecto a la PCR para *PML/RARA*, solo fue realizada en 7 pacientes de la cohorte al momento del diagnóstico, siendo todos positivos para el tipo *bcr1*. Si bien la isoforma *bcr1* ha sido descrita como la más prevalente en la población latinoamericana [33,39], el presente estudio no permite concluir que esta sea 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* [40]. Reportes tempranos indicaron un peor pronóstico en los pacientes portadores de esta mutación tratados con ATRA [41-43]. 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]. 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 la búsqueda de 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. Solo el 18,8% de los pacientes recibieron tratamiento con ATO, lo cual se explica por su mayor costo y porque este medicamento no estaba 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% [44]. 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 reportados 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% [45]. 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 [2,45]. 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 [31].

## 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. Al igual que otros estudios, la hemorragia del SNC fue la principal causa de mortalidad temprana por sangrado, pero la tasa de eventos trombóticos fue mayor a lo esperado. Contrario a lo reportado en otros estudios, no se encontró relación entre cariotipo complejo y mortalidad temprana o recaída. No obstante, se requieren estudios prospectivos basados en tratamientos modernos, así

como optimizar las condiciones de acceso a los servicios de salud para mejorar los desenlaces de los pacientes con LPA en nuestro medio.

## Referencias

1. **Ryan MM.** Acute promyelocytic leukemia: A summary. *J Adv Pract Oncol* 2018;9:178-187.
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;369:111-121. <https://doi.org/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;127:2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
4. **Rashidi A, Silverberg ML, Conkling PR, Fisher SI.** Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2013;131:281-289. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.11.024>.
5. **Xiao M, Zhou P, Liu Y, Wei S, Li D, Li W, et al.** Predictive factors for differentiating thrombohemorrhagic disorders in high-risk acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2022;210:33-41. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.12.020>.
6. **Hambley BC, Tomuleasa C, Ghiaur G.** Coagulopathy in acute promyelocytic leukemia: Can we go beyond supportive care? *Front Med (Lausanne)* 2021;8:722614. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.722614>.
7. **Kirtane K, Lee SJ.** Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies. *Blood* 2017;130:1699-1705. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-778225>.
8. **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;7:33-65. <https://doi.org/10.1007/s40487-018-0091-5>.
9. **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;116:3724-3734. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282632>.
- 10. Rego EM, Jácomo RH.** Epidemiology and treatment of acute promyelocytic leukemia in latin america. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011049. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2011.049>.
  - 11. Milanés-Roldán MT, Hernández-Ramírez P, Svarch-Guerchicoff E, Martínez-Antuña G, Ballester-Santovenia JM.** Frecuencia de la leucemia promielocítica en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001;17:49-54.
  - 12. Jácomo RH, Melo RA, 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. *Haematologica* 2007;92:1431-1432. <https://doi.org/10.3324/haematol.10874>.
  - 13. 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;34:329-331.
  - 14. Ruiz-Argüelles GJ.** Promyelocytic leukemia in Mexican mestizos. *Blood* 1997;89:348-349.
  - 15. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte Mdel R, Jacomo RH, et al.** Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood* 2013;121:1935-1943. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-449918>.
  - 16. Martínez O.** Epidemiología de la leucemia promielocítica aguda en el adulto. *Acta Med Colomb* 2004;29:108-111.
  - 17. 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* 2020;136:38-39. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-143191>.
  - 18. Pardo-Gonzalez CA, Lagos-Ibarra JJ, Linares-Ballesteros A, Sarmiento-Urbina IC, Contreras-Acosta AD, Cabrera-Bernal EV, et al.** Results of the implementation of the PETHEMA LPA 99 protocol for treating children with acute promyelocytic leukemia in Bogotá, Colombia. *Rev Fac Med* 2021;69.
  - 19. Ravandi F.** Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2011;96:493-495. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.041970>.
  - 20. Rashidi A, Fisher SI.** Therapy-related acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Med Oncol* 2013;30:625. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0625-5>.
  - 21. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, Maloisel F, Thomas X, Detourmignies L, et al.** Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:2123-2137. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.09.072>.
  - 22. Park JH, Qiao B, Panageas KS, Schymura MJ, Jurcic JG, Rosenblat TL, et al.** Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood* 2011;118:1248-1254. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-346437>.
  - 23. Lehmann S, Deneberg S, Antunovic P, Rangert-Derolf Å, Garelius H, Lazarevic V, et al.** Early death rates remain high in high-risk APL: update from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2013. *Leukemia* 2017;31:1457-1459. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.71>.
  - 24. Xu F, Wang C, Yin C, Jiang X, Jiang L, Wang Z, et al.** Analysis of early death in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia patients. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9324. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000009324>.
  - 25. Naymagon L, Mascarenhas J.** Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia: Can it be predicted and prevented? *Leuk Res* 2020;94:106356. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106356>.
  - 26. 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;3:1985-1992. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01467.x>.
  - 27. 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* 2013;31:794-810. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.8661>.
  - 28. Yadegarynia D, Tarrant J, Raad I, Rolston K.** Current spectrum of bacterial infections in pa-

- tients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003;37:1144-1145. <https://doi.org/10.1086/378305>.
- 29.** **Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH.** Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106:2258-2266. <https://doi.org/10.1002/cncr.21847>.
- 30.** **Bewersdorff 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;9:2310. <https://doi.org/10.3390/cells9102310>.
- 31.** **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;133:1630-1643. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-894980>.
- 32.** **Coutre S.** Classification and risk stratification for acute promyelocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:S127-129. <https://doi.org/10.3816/CLML.2010.s.024>.
- 33.** **Mejía-Buriticá L, Torres-Hernández JD, Vásquez GdJ.** Leucemia promielocítica aguda. Estado del arte. *Iatreia* 2021;34:42-53.
- 34.** **Mrózek K, Eisfeld AK, 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;33:1620-1634. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0390-3>.
- 35.** **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;60:1146-1155. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1522438>.
- 36.** **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;37:1451-1456. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.07.030>.
- 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;55:1523-1532. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.842985>.
- 38.** **Epstein-Peterson ZD, Derkach A, Geyer S, Mrózek K, Kohlschmidt J, Park JH, et al.** Effect of additional cytogenetic abnormalities on survival in arsenic trioxide-treated acute promyelocytic leukemia. *Blood Adv* 2022. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006682>.
- 39.** **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;93:2001-2010. <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2142-9>.
- 40.** **Picharski GL, Andrade DP, Fabro A, Lenzi L, Tonin FS, Ribeiro RC, et al.** The impact of FLT3 gene mutations in acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019;11:1311. <https://doi.org/10.3390/cancers11091311>.
- 41.** **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:e161-163. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.095380>.
- 42.** **Tripon F, Crauciuc GA, Bogliş A, Moldovan V, Sándor-Kéri 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. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19730. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019730>.
- 43.** **Rasekh EO, Elsayed GM, Madney Y, El Gamal 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;20:156-167. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.08.006>.

- 44. Stahl M, Tallman MS.** Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 2019;187:157-162. <https://doi.org/10.1111/bjh.16151>.
- 45. 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;94:1347-1356. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2393-0>.