



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**CARACTERIZACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA
AGUDA (LPA) EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (INEN) PERÍODO 2010 – 2017**

Línea de investigación:

Salud Pública

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Autor:

Del Valle Horna, Cristhian Josue

Asesor:

Calderón Cumpa, Luis Yuri
(ORCID: 0000-0002-5513-1388)

Jurado:

Astete Medrano, Delia Jessica
Garay Bambarén, Juana Amparo
Lezama Cotrina, Irene Doraliza

Lima - Perú

2024



"CARACTERIZACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA) EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (INEN) PERÍODO 2010 – 2017"

INFORME DE ORIGINALIDAD

17%	16%	5%	3%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	3%
2	studylib.es Fuente de Internet	2%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	www.scielo.org.co Fuente de Internet	1%
5	coek.info Fuente de Internet	1%
6	Brockman, S.R.. "New highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect PML/RARA fusion in acute promyelocytic leukemia", Cancer Genetics and Cytogenetics, 200309 Publicación	1%



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**CARACTERIZACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA
AGUDA (LPA) EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS (INEN) PERÍODO 2010 – 2017**

Línea de investigación:

Salud pública

**Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en Laboratorio
Clínico y Anatomía Patológica**

Autor:

Cristhian Josue Del Valle Horna

Asesor:

Luis Yuri Calderón Cumpa

ORCID: 0000-0002-5513-1388

Jurado:

Delia Jessica Astete Medrano

Juana Amparo Garay Bambarén

Irene Doraliza Lezama Cotrina

Lima–Perú

2024

DEDICATORIA

El presente trabajo va dedicado en primer lugar a Dios, por haberme ayudado a culminar la obra empezado por Él. En segundo lugar, a mis padres, que con sus oraciones y palabras de ánimo me fortalecían día a día en mi formación académico-profesional. En tercer lugar, a mi amada esposa Carolina Ysabel por ser la “ayuda idónea” que Dios puso en mi camino, mi sostén y alegría de mi corazón. En cuarto lugar, a mí comunidad de la parroquia Sta. Teresita del Niño Jesús, por mostrarme su amor incondicional. Por último, a mis queridos pacientes del INEN, quienes son mi motor e inspiración para esforzarme y serles de ayuda en su lucha por salir adelante del cáncer.

Totus tuus

ÍNDICE

RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Descripción y formulación del problema.....	3
<i>1.1.1. Problema general</i>	<i>4</i>
<i>1.1.2. Problemas específicos</i>	<i>4</i>
1.2. Antecedentes	5
1.3. Objetivos	17
<i>1.3.1. Objetivo general</i>	<i>17</i>
<i>1.3.2. Objetivos específicos</i>	<i>17</i>
1.4. Justificación.....	17
II. MARCO TEÓRICO.....	20
2.1. Bases teóricas.....	20
<i>2.1.1. Hematopoyesis normal.....</i>	<i>20</i>
<i>2.1.2. Leucemogénesis y LMA.....</i>	<i>21</i>
2.1.2.1. Definición.....	21
2.1.2.2. Clasificación de la LMA.....	23
<i>2.1.3. Leucemia promielocítica aguda (LPA)</i>	<i>24</i>
2.1.3.1. Antecedentes históricos.....	24

2.1.3.2. Definición.....	25
2.1.3.3. Epidemiología.....	25
2.1.3.4. Bases moleculares y patogénesis de la LPA.....	26
2.1.3.5. Características clínicas asociadas a la fisiopatología de la LPA	28
2.1.3.6. Características citomorfológicas y citoquímicas.....	29
2.1.3.7. Características inmunofenotípicas.....	31
2.1.3.8. Características citogenéticas y molecular.....	32
2.1.3.9. Diagnóstico de la LPA.....	37
2.1.3.10. Factores pronósticos.....	40
2.2. Definición de términos básicos.....	41
III. MÉTODO.....	44
3.1. Tipo de investigación.....	45
3.2. Ámbito temporal y espacial.....	44
3.3. Variable(s).....	44
3.3.1. <i>Caracterización diagnóstica</i>	45
3.3.1.1. Dimensión citogenética	45
3.3.1.2. Dimensión inmunofenotípica.....	47

3.3.1.3. Dimensión molecular.....	50
3.4. Población y muestra.....	51
3.4.1. Población.....	51
3.4.2. Muestra.....	51
3.4.3. Criterios de selección.....	51
3.4.3.1. Criterios de inclusión.....	51
3.4.3.2. Criterios de exclusión.....	51
3.5. Instrumentos.....	53
3.6. Procedimientos.....	53
3.7. Análisis de datos.....	54
3.8. Consideraciones éticas.....	54
IV. RESULTADOS	55
4.1. Características inmunofenotípicas.....	55
4.1.1. Marcadores de inmadurez.....	56
4.1.2. Marcadores de linaje mieloides.....	57
4.1.3. Marcadores mielomonocítico.....	57
4.1.4. Marcadores de linaje linfoide (marcadores aberrantes).....	58
4.1.5. Otros marcadores.....	60

4.2. Características citogenéticas.....	65
4.3. Características moleculares.....	76
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	81
VI. CONCLUSIONES.....	87
VII. RECOMENDACIONES.....	88
VIII. REFERENCIAS.....	89
IX. ANEXOS.....	124
9.1. Anexo A.....	124
9.2. Anexo B.....	126
9.3. Anexo C.....	127

RESUMEN

Objetivo: El presente trabajo tuvo como objetivo describir características diagnósticas de pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) en el INEN durante el período 2010-2017.

Método: Para el presente estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal y de diseño no experimental, se revisó un total de 229 historias clínicas de pacientes diagnosticados con LPA del INEN dentro del período de estudio señalado.

Resultados: Entre los hallazgos, a nivel inmunofenotípico, los marcadores más frecuentes fueron CD13 (99.5%), CD45 (94.7%), CD117 (92.6%), CD33 (91.5%), MPO (82.4%) y CD15 (75.5%); los menos frecuentes fueron HLA-DR (31,4%), CD64 (31,4%), CD34 (29.3%), CD11b (27.7%) y CD38 (25.5%). Se evidenció marcadores aberrantes CD56 y CD2 con una expresión del 22.9% y 16.5%, respectivamente. A nivel citogenético, sólo el 49.5% presentaron t(15;17) aislada, el 19.3% presentaron adicionalmente ACA, sólo 02 casos (1.8%) variante compleja de la t(15;17). La alteración citogenética numérica más frecuente fue la trisomía 8 con una tasa de expresión del 28,6%; mientras que la alteración estructural más frecuente fue la adición cromosómica (add) cuya tasa fue de 28,6%. A nivel molecular, el 64,2% (147/229) de los casos expresaron por RT-PCR el gen PML-RAR α , 57,8% expresó el transcrito Bcr-1 (isoforma L), 8.2% Bcr-2 (isoforma V), y 31.9% Bcr-3 (isoforma S).

Conclusión: La LPA es una “emergencia médica”, por consiguiente, el oportuno y preciso diagnóstico es de vital importancia para una detección temprana, estadificación de la enfermedad, tratamiento dirigido y seguimiento del impacto pronóstico en este grupo de pacientes.

Palabras claves: leucemia promielocítica aguda, trisomía, adición cromosómica, gen PML-RAR α , transcrito.

ABSTRACT

Objective: The objective of this work was to describe diagnostic characteristics of patients with acute promyelocytic leukemia (APL) at the INEN during the period 2010-2017. **Method:** For this descriptive, retrospective cross-sectional study with a non-experimental design, a total of 229 medical records of patients diagnosed with ALI from the INEN within the indicated study period were reviewed. **Results:** Among the findings, at the immunophenotypic level, the most frequent markers were CD13 (99.5%), CD45 (94.7%), CD117 (92.6%), CD33 (91.5%), MPO (82.4%) and CD15 (75.5%); the least common were HLA-DR (31.4%), CD64 (31.4%), CD34 (29.3%), CD11b (27.7%) and CD38 (25.5%). Aberrant markers CD56 and CD2 were evident with an expression of 22.9% and 16.5%, respectively. At the cytogenetic level, only 49.5% presented isolated t(15;17), 19.3% additionally presented ACA, only 02 cases (1.8%) complex variant of t(15;17). The most frequent numerical cytogenetic alteration was trisomy 8 with an expression rate of 28.6%; while the most frequent structural alteration was chromosome addition (add), whose rate was 28.6%. At the molecular level, 64.2% (147/229) of the cases expressed the PML-RAR α gene by RT-PCR, 57.8% expressed the Bcr-1 transcript (isoform L), 8.2% Bcr-2 (isoform V), and 31.9% Bcr-3 (isoform S). **Conclusion:** APL is a “medical emergency”, therefore, timely and accurate diagnosis is of vital importance for early detection, staging of the disease, targeted treatment and monitoring of the prognostic impact in this group of patients.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, trisomy, chromosome addition, PML-RAR α gene, transcript.

I. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un trastorno heterogéneo desde el punto de vista clínico, morfológico, inmunológico y genético caracterizado por la expansión clonal de los progenitores mieloides (blastos) en médula ósea (MO), sangre periférica y otros tejidos (Saultz y Garzon, 2016; Swerdlow et al., 2017). Esta entidad está asociada a alteraciones genéticas que sumada con factores de riesgo medioambientales alteran los mecanismos normales de la autorrenovación, proliferación y diferenciación de las diferentes estirpes mieloides (Fröhling et al., 2005). Esto conlleva a que progenitores mieloides inmaduros adquieran una capacidad replicativa incrementada, una resistencia a la apoptosis, incapacidad de diferenciación y daño medular traducida en una insuficiencia medular, posterior liberación de células anómalas al torrente sanguíneo, desplazando las células normales por anormales, y consiguiente repercusión de la función normal de órganos afines (Estey y Döhner, 2006). La LMA presenta una incidencia aproximada de 2,5 a 3 casos por cada 100,000 habitantes por año. Esta cifra se suele incrementar en regiones donde la tasa de incidencia es mayor como es en países occidentales, además de que la edad juega un factor clave ya que se han visto en muchos estudios que a mayor edad mayor la incidencia de LMA, de 12,6 por cada 100,000 habitantes por año. La LMA representa el 80% de las leucemias agudas en adultos y el 15 al 20% en edad pediátrica (Bray et al., 2015; Swerdlow et al., 2017). A lo largo de los años se desarrollaron varios sistemas de clasificación diferentes para la LMA basados en la etiología, morfología, inmunofenotipo y genética. Una de las primeras descripciones fue propuesta y elaborada por el grupo de cooperación *Franco-Americano-Británico* (FAB) en 1976, donde establecieron criterios morfológicos y citoquímicos para el diagnóstico de la LMA y también definieron 8 subtipos (M0 a M7) según el tipo de linaje y estadio de diferenciación/maduración comprometida (Bennett et al., 1976). En el 2001, la *Organización*

Mundial de la Salud (OMS) adoptó nuevos criterios como el estudio citogenético, inmunofenotípico y molecular la cual adquirieron gran importancia en la clasificación, clínica y pronóstico de las LMA (Vardiman et al., 2002). Dentro de las LMA, la que mayor mortalidad ha adquirido es la *leucemia promielocítica aguda* (LPA) debido a su curso clínico peculiar como la presencia de promielocitos leucémicos, hipofibrinogenemia y recurrencia de hemorragias (Swerdlow et al., 2017). Esta entidad está presente en alrededor de 10 al 15% de casos de LMA en adultos y en el 3 a 10% en pacientes pediátricos. En América Latina se ha visto una mayor proporción de esta enfermedad cuya expresión es de 37,5% respecto al 6,4% del resto del continente americano. (Rego y Jácomo, 2011). En nuestro país, la LPA representa alrededor del 22% de casos reportados. (Castro-Mujica y Sullcahuamán-Allende, 2013) Además, se ha visto una incidencia durante el período 2012 - 2017 de alrededor de 153 casos de LPA en el país, del cual el 42% presenta un alto riesgo, respecto de su valoración pronóstica. La causa de mortalidad más frecuente en pacientes con LPA, antes y durante la inducción de ATRA, es de alrededor del 80% y 45%, respectivamente. (Quintana, 2017) Es una de las primeras neoplasias mieloides que es curable con terapia dirigida hacia una anomalía molecular única como fue el caso de la t(15;17) PML-RAR α , cuyo producto quimérico se ha visto involucrado en el bloqueo de la maduración de los promielocitos, y que suele expresarse en el 98% de los casos con LPA. (Tallman y Altman, 2009). Adicionalmente, el aporte de estudios inmunofenotípicos permite caracterizar la LPA clásica cuyo patrón antigénico es CD13+ CD33+ HLA-DR- CD34- de las variantes en la que solo expresaran en el 40% de los casos HLA-DR+ y alrededor del 30 – 40% CD34+. Estas pruebas inmunofenotípicas en colaboración con pruebas moleculares (RT-PCR) para la detección del gen de fusión PML-RAR y sus isoformas (bcr1, bcr2, bcr3) permitieron caracterizar mejor esta entidad, establecer factores pronósticos y predecir la respuesta al tratamiento.

1.1. Descripción y formulación del problema

La leucemia promielocítica aguda (LPA), representa del 5 al 8% de las leucemias mieloides agudas (LMA) a nivel mundial cuya tasa de incidencia se estima que es de aproximadamente 0.6 por cada millón de habitantes por año, y el 20 al 28% en países latinoamericanos, predominando en adultos jóvenes (Douer, 2003; Douer et al., 1996; Rego y Jácomo, 2011). Es así, que anualmente la LPA representa el 22% del total de casos de LMA registrados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú (INEN, 2013).

Dentro de la clasificación FAB, se encuentra citomorfológicamente según las características de los promielocitos leucémicos (hipergranular o típica (M3) e hipogranular o variante (M3V)), y por su riesgo de recaída (alto, intermedio o bajo) de acuerdo con los valores de leucocitos y plaquetas al momento del diagnóstico (Sanz et al., 2000).

En la clasificación que realiza la Organización Mundial de la Salud (WHO), integra el subgrupo de “LMA con anormalidades genéticas recurrentes” y de las LMA de riesgo bajo. A su vez recalca la importancia del estudio citogenético como predictor diagnóstico, ya que alrededor del 90 al 95% de los casos de LPA se deben a la translocación $t(15;17)(q22;q21)$ resultando la fusión génica PML-RAR α que codifica una proteína híbrida que bloquea la diferenciación de los promielocitos. Adicionalmente, su utilidad como factor pronóstico en la terapia dirigida a la diana alterada como es el caso del uso del ATRA y trióxido de arsénico (ATO); y como indicador de monitoreo de enfermedad mínima residual. Por otro lado, ya que clínicamente representa una emergencia médica con alta mortalidad temprana por hemorragia, CID y fibrinólisis debe ser tratada ante la sospecha diagnóstica (Rowley et al., 1977; Vardiman et al., 2018). También se ha visto la gran utilidad que brinda la citometría de flujo mediante el estudio de marcadores de

inmunofenotipo que permiten detectar con mayor prontitud la LPA tanto típica como su variante (Swerdlow et al., 2017), siendo esta la segunda neoplasia hematológica después de la LMA-M2 y con un curso clínico más agresivo, pero con mejor pronóstico que las demás leucemias de linaje mielóide descritas en la literatura.

En nuestro país hay pocos estudios con casos de LPA y hasta la fecha no hay registros de trabajos de investigación que describan las características diagnósticas, su relación e importancia para un mejor manejo de esta enfermedad.

1.1.1. Problema general

- ¿Cuáles son las características diagnósticas de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) en el INEN durante el período 2010 - 2017?

1.1.2. Problemas específicos

- ¿Cuáles son las características inmunofenotípicas más frecuentes en los pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 - 2017?

- ¿Cuáles son las alteraciones citogenéticas estructurales y numéricas más frecuentes en los pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 - 2017?

- ¿Cuál es la frecuencia de expresión de los diferentes tipos de isoformas del gen de fusión PML-RARA encontrado en los pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 - 2017?

1.2. Antecedentes

A nivel internacional se tomaron los siguientes antecedentes para este trabajo:

Siahbani et al. (2023) desarrollaron un estudio retrospectivo observacional basado en las “*Diferentes isoformas de la proteína quimérica PML-RARA en pacientes con leucemia promielocítica aguda: análisis de supervivencia según características demográficas, parámetros clínico-hematológicos y hallazgos citogenéticos*”. La LPA está asociada a coagulopatías severas y a una alta tasa de letalidad debido a la coagulación intravascular diseminada (CID) que cursa esta enfermedad. Para ello se requiere de un diagnóstico rápido con el fin de proporcionar el manejo oportuno con ácido todo trans retinoico (ATRA, por sus siglas en inglés) y mejorar el pronóstico de vida de pacientes con esta condición. El propósito de este estudio fue investigar las características moleculares de los pacientes iraníes con LPA, determinar la distribución de las diferentes isoformas del gen PML-RARA y analizar la supervivencia en dichos casos. Para ello, se contó con 145 pacientes elegidos consecutivamente, que ingresaron al Departamento de Patología Molecular y Citogenética de la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, al sur de Irán, durante un período de 10 años, desde febrero del 2012 hasta junio del 2022. Los datos fueron obtenidos por medio de la recopilación de datos históricos del paciente como de las consultas telefónicas, previo consentimiento. Dichos datos fueron analizados por el software SPSS versión 26.0. en donde sólo se incluyó pacientes con LPA de *novo* con estudio molecular por PCR. Dentro de los resultados obtenidos, de los 145 pacientes, 75 fueron varones y 70 mujeres, cuya media de edad fue de 34 años (rango de 2 a 78 años), 38,7% (53/145) de los casos tenía antecedentes familiares con cáncer. A nivel molecular, la expresión de las diferentes isoformas del gen de fusión PML-RARA fueron del 73,1% (106/145) para el isotipo bcr1 y 26,9% (39/145) para el isotipo bcr3, no se presentó un caso con expresión del isotipo bcr2. A nivel citogenético, el 55,7% de los

casos (59/145) presentó la t(15;17)(q22;q21) aislada, 37,7% (40/145) expresaron la t(15;17) con anomalías citogenéticas adicionales (ACA), 04 casos (3,8%) presentaron otras alteraciones cromosómicas sin t(15;17) y el 2,8% (07/145) cariotipo normal. Se concluyó que la expresión de determinados isotipos del gen PML-RARA pueden impactar en la supervivencia del paciente, por ejemplo, la expresión de la isoforma bcr3 tienen más relación con la leucocitosis, mal pronóstico por ser de riesgo alto, y mayor tendencia a presentar t(15;17) con ACA, a diferencia del bcr1. También se concluyó, que a pesar de los hallazgos obtenidos en este estudio aún falta consenso sobre la posibilidad de asociar los factores pronósticos de la LPA en relación al isotipo expresado.

Zeng et al. (2023) desarrollaron un estudio de cómo las “*Anomalías citogenéticas adicionales en pacientes con leucemia promielocítica aguda recién diagnosticada predicen una supervivencia libre de eventos inferiores*”. Este estudio tuvo como finalidad evaluar qué tanto las alteraciones citogenéticas adicionales (ACA) pueden repercutir en el tratamiento combinado de ATRA-ATO en pacientes con LPA, ya que es de vital relevancia estimar las características de la enfermedad y la influencia pronóstica que dichas alteraciones antes del inicio la terapia. Este estudio retrospectivo contó con la participación de 171 pacientes diagnosticados con LPA tratados con ATRA-ATO, durante un período de 12 años (desde enero del 2010 a mayo del 2022) en el Departamento de Hematología del Hospital Nanjing Drum Tower, China. Se incluyeron en el estudio sólo los casos que tuvieran resultados positivos para análisis citogenético de la t(15;17)(q22; q21) y diagnóstico molecular del gen PML-RARA. Además, se tuvo que pedir consentimiento informado de los participantes y aprobación del Comité de Ética de la Institución. Para el análisis citogenético, se obtuvieron muestras de MO, que fueron cultivados durante 24 horas, posteriormente fueron teñidas con bandas R, y los cariotipos fueron designados según el ISCN, 1995. Posterior a ello, se analizó entre 20 a más metafases, donde se buscaba la presencia

de la t(15;17); en aquellos casos donde no se detectaba la traslocación, se sometían las muestras a FISH y RT-PCR para los casos de t(15;17) encriptados. Inmunofenotípicamente, se usó paneles con los siguientes marcadores: CD2/CD5/CD7/CD11b/CD15/CD19/CD34/CD56/CD64/CD117. Dentro de los resultados obtenidos, la mediana de edad fue de 42 años (rango de 16 a 75 años), el 43,9% (75/171) de los casos fueron varones y el 56,1% (96/171) fueron mujeres. Respecto a la citogenética, 19,3% (33/171) de los pacientes presentó ACA, mientras los casos con ausencia de ACA fueron del 80,7% (138/171), de los cuales el 74,9% (128/138) solo presentaron la t(15;17), 08 casos (4,7%) un cariotipo normal y 02 casos presentaron en uno la trisomía 8 y en otro, la trisomía 21, con un porcentaje de expresión del 0,6% en ambos casos. Adicional a ello, los casos con ACA evidenciaron niveles de hemoglobina (Hb) por debajo de lo normal, y en cuanto a su estratificación de riesgo, se encontraron dentro del grupo de alto riesgo, esto respecto del subgrupo sin ACA. En cuanto a su valoración pronóstica, mediante el uso de indicadores (dímero D, expresión de CD34 y CD56), se observó que en los casos con ACA, la valoración pronóstica si impactaban la supervivencia libre de eventos (SCC), mientras quienes no expresaban CD34 y CD56, la respuesta era mejor, a pesar de tener presente las ACA. Frente a los hallazgos encontrados, se concluyó que los casos de t(15;17) con ACA siguen siendo un valor predictivo independiente de la supervivencia libre de eventos, se recomienda la creación de estrategias terapéuticas capaces de estimar el riesgo en el tratamiento prolongado de pacientes con LPA cuando aparecen tales ACA.

Fang et al. (2022) realizaron un estudio sobre la “*Leucemia promielocítica aguda: Inmunofenotipo y diagnóstico diferencial mediante citometría de flujo*”, en el cual tuvieron como objetivo el poder caracterizar el inmunofenotipo de pacientes con LPA, describir las diferencias inmunofenotípicas de dichos casos respecto de otras variantes de las LMA con fenotipo similar

mediante citometría de flujo. Para este estudio retrospectivo, como criterio se tomaron todos los casos diagnosticados con LPA y con estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo, 67 casos de LMA con mutación en el gen NPM1 y 120 casos de LMA con reordenamiento del gen KMT2A, de los cuales sólo el 39% (26/67) y el 10% (12/120) de estas LMA expresaron un inmunofenotipo similar a la LPA, respectivamente. Para el análisis inmunofenotípico, se usó muestras de aspirado de MO que posteriormente fueron trabajadas en el citómetro de flujo FACSCanto II (8 colores, 10 colores, BD Biosciences). Los anticuerpos que se usaron para dicho análisis fueron: CD2, CD3 de superficie y citoplasmático, CD4, CD5, CD7, CD13, CD14, CD15, CD19, CD25, CD33, CD34, CD36, CD38, CD41, CD45, CD56, CD64, CD117, CD123, HLA-DR, MPO citoplasmática y terminal desoxinucleotidil transferasa (TdT) nuclear. Los datos fueron analizados en el FCS Express (Software de Novo) del Departamento de Hematopatología, Centro Oncológico de la Universidad MD Anderson de Texas, Houston, USA. Dentro de los resultados, en los casos con LPA, la variante morfológica predominante fue la hipergranular marcando positivo a CD13, CD33, CD38, CD64, CD123 y MPO, sólo el 97% (33/34) de los casos expresaron el CD117. En cuanto a los marcadores CD3, CD5, CD7, CD19 y CD41, no se expresó en los casos de LPA. Respecto de los casos con fenotipo similar a la LPA, la LMA con NPM1 marcó positivo a CD33, CD38, CD117 y MPO; pero negativo a CD2, CD3c, CD5, CD11a, CD14, CD15, CD19, CD22, CD41 y TdT. Mientras que en la LMA con reordenamiento en el KMT2A, sólo expresó CD4, CD33, CD38, CD64, CD117 y CD123, excepto el CD2, CD3c, CD5, CD7, CD14, CD19, CD22, CD25, CD36, CD41 y CD56, que no se expresaron. Se concluyó en este estudio que hay cierto grado de similitud en la expresión inmunofenotípica de determinados marcadores. También se evidenció la necesidad de usar paneles de CD2, CD13, CD34, CD64 y MPO para discriminar una LPA de una LMA no LPA, y adicional a ello, realizar otros estudios diagnósticos complementarios que nos faciliten

caracterizar mejor la LPA y proceder a una intervención oportuna de tratamiento debido a su alta tasa de mortalidad.

Mejía-Buturicá et al. (2022) realizaron un estudio para determinar la “*Caracterización clínica y citogenética de una cohorte de pacientes con leucemia promielocítica aguda en un hospital universitario en Medellín, Colombia*”. Dicho estudio tuvo la finalidad de determinar las características asociadas a la LPA y como estas intervienen en las complicaciones clínicas, valoración pronóstica y desenlace de los pacientes. Para ello, se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en la que se consideró pacientes con diagnóstico de LPA mayores de 15 años con resultados citogenéticos y molecular, atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín, Colombia durante el período de enero del 2012 a diciembre del 2020. Para el estudio citogenético se consideró la presencia del cariotipo característico de la enfermedad, t(15;17); a nivel molecular se realizó la prueba de RT-PCR para detectar el gen de fusión PML-RARA y determinar subvariantes moleculares. Para la colección de los datos, se usó una ficha y el software estadístico SPSS (IBM) para el análisis de datos. No se requirió de consentimiento informado. Dentro de los resultados del estudio, se analizó 344 historias clínicas con diagnóstico a LMA incluido LPA. De este total, 44 de dichos casos correspondían a diagnóstico por criterio morfológico, mientras que 22 casos fueron confirmados por cariotipo o FISH. La edad media de los casos fue de 37 años, de los cuales, el 56,3% correspondía a población femenina. Dentro de las características citogenéticas, se evidenció en el 84,4% de los casos la presencia de la t(15;17). En cuanto al FISH, fue realizado en el 93,7% de los casos; y a nivel molecular por medio de la RT-PCR el 21,7% expresaron el gen quimérico PML-RARA. Estos datos se correlacionaron con los aspectos clínicos de la enfermedad, en la que se evidenció mayor riesgo en casos que presentaban cariotipo complejo con adiciones citogenéticas aberrantes,

También se sabe que el subtipo molecular bcr3 está asociado a pronóstico desfavorable, mayor tasa de letalidad, sangrado en el SNC por la CID; por lo que se concluye que es de relevancia realizar el estudio oportuno para caracterizar dicha patología, ya que ello favorece a un tratamiento más rápido y así contrarrestar las consecuencias clínico-patológicas de la LPA.

En el presente trabajo de investigación sobre la *“Influencia citogenética en el pronóstico de la leucemia promielocítica aguda: un estudio cohorte en Vietnam”*, Vu et al. (2021) tuvieron como objetivo analizar de qué manera influyen las alteraciones citogenéticas aberrantes además de la t(15;17)(q22;q21) sobre las características clínicas y diagnósticas de los pacientes con LPA. Participaron en el estudio cerca de 57 pacientes diagnosticados con LPA de *novo* ingresados en el Centro de Transfusión de Sangre del Hospital Bach Mai en Hanoi, Vietnam desde enero del 2015 hasta julio del 2018. Las muestras que se obtuvieron fueron de aspirado de médula ósea (MO), posteriormente se extrajo el ARN para estudio molecular para la detección del gen PML-RARA y sus isoformas (bcr1, bcr2 y bcr3) por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). También todas las muestras fueron sometidas al análisis de expresión del gen FLT3-ITD. A nivel citogenético, las muestras de MO fueron cultivadas por un tiempo de 24 a 48 horas según protocolo estandarizado, seguido de tinción con bandas G y posterior detección de la t(15;17) por cariotipaje. Aquellas muestras con bajo índice mitótico se vieron sometidas a FISH. En cuanto a los resultados obtenidos, del total de 57 pacientes, el 94,74% morfológicamente expresaron la variante clásica de la LPA, mientras que sólo 03 casos la variante hipogranular (LPA_v). A nivel citogenético, se detectó la t(15;17) en 44 casos por cariotipo, mientras que sólo 13 casos tuvieron que requerir del FISH para salir positivo al gen de fusión PML-RARA. El 69,4% (39/57) de los casos presentó solo la t(15;17), esto a diferencia de quienes adicionalmente expresaron ACA en donde el porcentaje de expresión fue del 31,6% (18/57) de

todos los casos de LPA. A nivel molecular, 35 pacientes manifestaron el isotipo bcr1 (Long) y 22 casos la isoforma bcr3 (Short), esta última en relación con el cariotipo, se expresó en el 33.3% de los cariotipos simples y en el 50% de los cariotipos complejos. Dentro de las conclusiones que se acotan en este trabajo, se observó la importancia de determinar las características de los casos de LPA tanto a nivel citogenético como molecular, ya que se ha visto como estos impactan en el pronóstico, en la respuesta al tratamiento por ATRA-ATO y en la supervivencia de los pacientes con LPA.

Wen et al. (2019) realizaron un estudio basado en las “*Características clínicas y moleculares de la leucemia promielocítica aguda con fusiones variantes del receptor del ácido retinoico*”, ya que dicha expansión clonal anómala se debe a un bloqueo en una de las etapas de maduración de las células promielocíticas. A nivel molecular la t(15;17) involucra 2 genes: PML (gen de la leucemia promielocítica, por sus siglas en inglés) localizado en el 15q24 y el gen que expresa el receptor alfa del ácido retinoico (RARA) cuyo locus esta en el 17q21, generando la fusión génica PML-RARA. Ahora, esto no es el único rearrreglo génico asociado a la LPA, sino que se han identificado alrededor de 17 combinaciones quiméricas relacionadas con el gen RARA, lo que genera una heterogeneidad clínica y molecular en los pacientes con LPA. Se realizó un estudio experimental desde enero del 2003 a diciembre del 2016, en la cual incluyó la participación de 1401 pacientes cuyos resultados citomorfológicos, inmunofenotípicos eran sugestivos de LPA, dicho estudio tuvo la previa aprobación del Comité de Ética del Primer Hospital Afiliado a la Universidad de Soochow en Suzhóu, China. Se realizó la caracterización citogenética y molecular de todos los casos mediante el estudio de cariotipo, FISH y RT-PCR (o RNA-seq), sólo 20 casos fueron excluidos del estudio por presentar negativo al gen RARA. Del total de los casos, el 98,6% (1362/1381) expresaron la t(15;17)(q24;q21) y/o detección del gen PML-RARA al momento del

análisis, de los cuales 19 casos presentaron otros reordenamientos génicos distintos de la clásica variante PML-RARA, siendo la más predominante el reordenamiento PLZF-RARA en 52,6% (10/19) de los casos, seguido de las variantes STAT5B-RARA, CPSF6-RARAG y TBLR1-RARA con 21%, 10,5%, 10,5% y 5,2% de expresión, respectivamente. A raíz de estos resultados, se concluyó que, en cuanto a la respuesta al tratamiento, los que tenían rearrreglos génicos no PML-RARA, eran resistentes o generaban baja efectividad en el tratamiento con ATRA y/o ATO y pronóstico desfavorable, esto puede deberse a las posibles mutaciones que sufren los genes que expresan las vías de señalización, como los subtipos K-RAS, y cambios epigenéticos concomitantes que conllevan a mayor tasa de mortalidad en este grupo de pacientes, debido a la ineficacia al tratamiento.

Bhat et al. (2018) desarrollaron un estudio retrospectivo basado en el “*Análisis inmunofenotípico de la LPA en un instituto de atención terciaria*”. La LPA está asociada a coagulopatías severas y a una alta tasa de letalidad debido a la coagulación intravascular diseminada (CID) que cursa esta enfermedad. Para ello se requiere de un diagnóstico rápido con el fin de proporcionar el manejo con ácido todo trans retinoico (ATRA, por sus siglas en inglés) y mejorar el pronóstico de vida de pacientes con esta condición. El propósito de este estudio es comparar los resultados inmunofenotípicos de la variante hipergranular y microgranular de la LPA y determinar que perfil inmunofenotípico se asocia a determinado reordenamiento del gen de fusión PML-RARA. Dicho estudio contó con la participación de 23 pacientes con LPA de novo que fueron hospitalizados en el Hospital SKIMS, Srinagar – India desde noviembre del 2015 hasta enero de 2018. Donde sólo se incluyó pacientes con resultados citogenéticos para LPA. Tanto para el estudio inmunofenotípico como molecular se tomó muestras de médula ósea (MO) en tubos con heparina y EDTA. Para el estudio inmunofenotípico se usó el citómetro de flujo Navios (Beckman

Coulter®) de 8 colores. Cada tubo estuvo marcado con el siguiente panel de anticuerpos: CD2, CD3, CD7, CD13, CD15, CD19, CD33, CD34, CD56, CD117, HLA-DR y MPO. Los resultados mostraron que, del total de muestras trabajadas, unas 23 (20 de MO y 3 restantes de sangre periférica), a nivel morfológico 5 eran variante microgranular y el resto (18) la forma típica o hipergranular. Hubo presencia de leucocitosis en el 80% (4/5) de la variante hipogranular y el 5% (1/18) en la hipergranular. Todos los casos salieron en el estudio citogenético y molecular positivos a t(15;17) PML-RARA. A nivel inmunológico, HLA-DR se expresó en el 20% (1/5) de la variante hipogranular y en ninguno de la hipergranular, CD34 en el 40% (2/5) del hipogranular y 11% (2/18) de la variante hipergranular. MPO en todos los casos salió positivo, mientras que CD13, CD33 y CD117 expresaron en un 95,7%, 91,3% y 90,9%, respectivamente. Los marcadores pronósticos CD15 y CD56 se expresaron en un 11% y 14,3%, respectivamente. No hubo expresión en ningún caso de CD19 (marcador Linaje B) ni de CD3 y CD7 (marcador de linaje T). Se concluye que hay variación de expresión de antígenos en las variantes morfológicas de la LPA, como también en los diferentes isotipos del gen de fusión PML-RARA.

Rahman et al. (2018) desarrollaron un estudio sobre el “*Triple negativo (CD34-/HLA-DR-/CD11b-) para la identificación rápida y específica de la LPA*”. Este estudio tuvo como finalidad desarrollar un diagnóstico rápido que permita intervenir de manera oportuna a pacientes con LPA debido a su alta tasa de mortalidad y a su diagnóstico genético suele demorar entre 24 – 72 horas como mínimo. Esto se realizó en un período de 36 meses (desde febrero del 2014 hasta septiembre del 2016) en el departamento de Hematología del Hospital Lucknow, India. Se incluyeron en el estudio sólo los casos que tuvieran resultados positivos para análisis citogenético para t (15;17) (q22; q21) y diagnóstico molecular de PML-RARA. Además, se tuvo que pedir consentimiento informado de los participantes y aprobación del Comité de Ética de la Institución. Para el análisis

inmunofenotípico se trabajó en la plataforma BD FACS Canto II, donde se obtuvo que del total de los 30 pacientes que participaron en el estudio, 22 fueron hombres y 8 mujeres, 26 adultos y 4 pediátricos. Morfológicamente, los promielocitos eran en su mayoría tipo hipergranular, solo el 10 % eran de variante hipogranular. Los marcadores CD33, CD13, CD117 y CD64 se expresaron en un 96.7%, 96.7%, 76.6% y 70%, respectivamente. Perfil doble negativo en CD34-/HLA-DR- y HLA-DR-/CD11b- se observaron en el 90 y 93.3%, respectivamente. Mientras en el triple negativo CD34-/HLA-DR-/CD11b- solo en el 90% de casos. También se realizó el mismo panel para un grupo control de LMA no LPA cuyos resultados fueron los siguientes: CD33, CD13, CD117 y CD64 se expresaron en un 90, 90, 86.7 y 60% de los casos, respectivamente. Los doble negativos (CD34-/HLA-DR-) y (HLA-DR-/CD11b-) en un 20 y 13.3%, respectivamente. Y el triple negativo (CD34-/HLA-DR-/CD11b-) sólo en un 6.7%. Se concluyó que el perfil inmunológico de la LPA difiere del LMA no LPA en la expresión de CD34, CD11b, HLA-DR, doble negativo y triple negativo con un valor $P < 0.001$. Respecto a la sensibilidad, especificidad y VPP para el doble/triple negativo fueron de: 90/80, 81.1/93.3 y 86.7/87.5% de los casos, respectivamente. Si se llegaban a combinar ambos perfiles se obtenía una sensibilidad de 93.1%, especificidad de 93.3 y VPP de 93.1%. El mencionado estudio encontró que el perfil triple negativo (CD34-/HLA-DR-/CD11b-) puede usarse para la detección rápida y oportuna para el diagnóstico de LPA como prueba complementaria al estudio genético molecular.

Ren et al. (2018) realizaron un estudio retrospectivo basado en “*El inmunofenotipo CD9+CD11b-HLA-DR- para uso del diagnóstico de la LPA*”. Tuvieron como objetivo detallar una combinación de anticuerpos para el diagnóstico temprano de LPA como también evaluar la sensibilidad y especificidad de dichas combinaciones. Para ello, se trabajó con datos de estudios morfológicos, inmunológicos, genéticos y moleculares de 92 pacientes (hospitalizados y

ambulatorios) con diagnóstico reciente de LPA procedentes del Hospital N°2 de la Universidad de Medicina de Shanxi - China desde setiembre del 2015 hasta diciembre del 2017. Del total, 49 eran hombres (mediana de edad: 46 años) y 43 mujeres (mediana de edad: 44 años). Se uso un grupo control de 190 casos con LMA no LPA. Las muestras de MO de los pacientes se recolectaron en tubo con EDTA (2 – 3mL). Parte de las muestras se refirieron para la realización y extracción del DNA para estudio de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) y la otra parte de las muestras para el estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo (CF) con el siguiente panel de anticuerpos: CD45, CD7, CD117, CD19, CD9, CD13, CD33, CD15, CD11b, CD34, CD64, CD14, HLAD-DR, CD36, CD56, CD38, CD79a, CD3 y MPO. La combinación de los diferentes marcadores de inmunofenotipo mostró diferencias significativas de expresión entre los casos de LPA y LMA no LPA en: CD9, CD11b, CD64, CD34, CD117, HLA-DR. Además, las combinaciones CD11b-HLA-DR- se expresaron en el 80% (74/92) del grupo LPA respecto del LMA no LPA con un 20% (38/190); CD34-CD117-HLA-DR- 39% (36/92) en LPA respecto del 8% (16/190) de la LMA no LPA. A nivel molecular, para la detección del gen de fusión PML-RARA, las muestras fueron positivas en el 99% de los casos: 63% isoforma L, 29% isoforma S, 4% isoforma V y 4% no clasificables. CD9 y CD34 se expresaron de manera diversa en los isotipos L y S a diferencia de los demás marcadores CD11b, CD64, HLA-DR, CD56, CD117 y CD38. Para el diagnóstico oportuno de LPA la combinación CD9/CD11b/HLA-DR expresaron una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95%, siendo menor en otro tipo de combinaciones. La investigación concluyó que la combinación de CD9/CD11b/HLA-DR presentan mejor sensibilidad y especificidad y puede usarse de manera oportuna para diagnóstico temprano de LPA e iniciar tratamiento hasta la confirmación de la prueba molecular y citogenética que por su procedimiento tarda más para determinar diagnóstico.

A nivel nacional sólo se ha encontrado un estudio de investigación relacionado a nuestro tema de interés:

Castro-Mujica y Sullcahuaman-Allende (2013) Realizaron un estudio basado en los “*Subtipos moleculares de PML/RAR α en pacientes con leucemia promielocítica aguda*”. Se conoce que la LPA representa el 5-8% de casos de LMA y que tiene una predominancia en población adulta del 20-28% en Latinoamérica. Además, cerca del 95% de los casos presentan la t(15;17) que da como resultado un producto génico, el PML-RARA, este dependiendo del punto de ruptura a nivel del gen PML puede generar 3 proteínas híbridas, si el corte se da en el intrón 6 genera el isotipo L (long), en el exón 6 el isotipo V (variable) y el intrón 3 genera el isotipo S (short). Dependiendo del tipo de isoforma, se asocia determinadas características clínicas. BCR1 se asocia a morfología hipergranular mientras que el isotipo bcr3 se asocia a variante hipogranular, leucocitosis, coagulopatías severas, síndrome ATRA y mutación del gen FLT3-ITD. El objetivo de este estudio fue hacer una descripción del perfil molecular de pacientes procedentes de la Unidad de Genética y Biología Molecular (UGBM) del instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) - Perú, durante un período de 2 años (desde el 2010 al 2012) ya que no se encuentran resultados previos de estudios de esta entidad en el país. Este estudio descriptivo de tipo serie de casos incluyó el registro de 50 pacientes con diagnóstico molecular de LPA (PML-RARA) por RT-PCR, del cual 28 eran del INEN y el resto procedentes de otras instituciones. Para el estudio molecular por RT-PCR se trabajó con esquemas estandarizados y cebadores descritos por Van Dongen. Los resultados revelaron que la frecuencia de subtipos moleculares fue: bcr1 62% (31/50), bcr2 14% (7/50) y bcr3 24% (12/50) y que el 100% de los casos se presentó entre los 16 – 40 años en ambos sexos. Se concluyó que es indispensable desarrollar un algoritmo diagnóstico basado en la clínica, resultados citomorfológicos, de inmunofenotipo y de laboratorio

y posterior confirmación para el estudio molecular determinando el isotipo molecular y a partir de lo hallado determinar la mejor terapia.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

- Describir las características diagnósticas de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) en el INEN durante el período 2010 - 2017.

1.3.2. Objetivos específicos

- Describir las características inmunofenotípicas más frecuentes en pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 - 2017.

- Describir las alteraciones citogenéticas estructurales y numéricas más frecuentes en pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 - 2017.

- Describir la frecuencia de expresión de los diferentes tipos de isoformas del gen de fusión PML-RARA encontrado en pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 – 2017.

1.4. Justificación

La leucemia mieloide aguda (LMA) ha adquirido en los últimos años un inusual impacto debido a la tendencia relativa que tiene esta en comparación con otros tipos de cáncer. En nuestro país, el manejo es estrictamente mediante sistemas de vigilancia epidemiológica que fomenta el abordaje de registros a nivel nosocomial y académico, facilitado por los aportes científicos y de ensayos clínicos que sentan las bases de las guías clínicas y manejo del paciente. Este es el caso de la leucemia promielocítica aguda (LPA) que al conocerse de manera sistemática su

fisiopatología se ha podido establecer un algoritmo de tratamiento eficaz pero que es avalado previamente por un diagnóstico preciso y oportuno.

Es de vital importancia el aporte de los estudios diagnósticos de laboratorio, tales como: citogenético, el patrón inmunofenotípico, citoquímico, morfológico y molecular para caracterizar bien esta entidad y hacer un uso dirigido de una terapia óptima que tenga como resultado un pronóstico favorable para los pacientes con LPA.

El INEN, como centro de referencia del cáncer en nuestro país cuenta con la infraestructura, la metódica y experiencia para el manejo de pacientes con LPA, facilitando el diagnóstico, tratamiento y posterior monitoreo.

Cabe resaltar que poco se conoce sobre investigaciones en torno a la LPA en nuestro país que revele y analice el comportamiento de mencionada patología dentro de nuestra población, las características más relevantes al momento del diagnóstico, la predicción pronóstica y respuesta al tratamiento, es así que una de las razones por la que realiza dicho estudio descriptivo es de brindar un conocimiento más profundo del estudio de los pacientes que padecen este tipo de leucemia, identificar su perfil diagnóstico y las características en los diferentes niveles de estudio como el morfológico, inmunofenotípico, citogenético y molecular que permitan caracterizar a la LPA en nuestra población, de modo que estos resultados puedan brindar un mejor manejo al momento de detectar estos casos y cómo desarrollar una mejor respuesta que facilite el diagnóstico y tratamiento dirigido para estos casos clínicos en nuestro país para este tipo de enfermedad oncohematológica.

El presente estudio tiene como propósito dar a conocer las características más relevantes del campo citogenético/molecular e inmunofenotípico de los pacientes con LPA que se atienden

en el INEN durante el período 2010 - 2017. Describir la frecuencia de marcadores de inmunofenotipo, su relación con los reportes de estudios citogenéticos, y el impacto que estos hallazgos pueden conllevar en una población específica. Conocer rearrreglos citogenéticos que estén asociados a la t(15;17) y como estos participan en el pronóstico del paciente. Brindar datos epidemiológicos del comportamiento de la enfermedad de la LPA en nuestra población del INEN, esto debido a que en la actualidad no hay, o hay pocos registros de trabajos y/o estudios que hayan trabajado esta entidad en nuestro país, particularmente en nuestra institución oncológica de referencia. Por último, otra razón que justifique este estudio será el de sentar las bases para integrar estudios complementarios que mejoren la tipificación de los casos de LPA en nuestro país para así brindar un diagnóstico preciso para la intervención temprana de la terapia, como el sostenimiento del tratamiento en este tipo particular de leucemia.

Por lo mencionado, se considera importante el desarrollo de este estudio ya que puede servir de apoyo al diseño de estrategias dirigidas a la prevención temprana y/o secundaria que permita una respuesta rápida, oportuna y confiable al momento de la realización de las pruebas diagnósticas, ya que por medio de ellas se caracterizará mejor el tipo de LPA, así como a intervenciones específicas en la terapias dirigidas que brinden resultados con valoración pronóstica favorable y que conlleve a una disminución progresiva en el futuro de la tasa de mortalidad, tan característica en este grupo de pacientes. Así mismo aportará al conocimiento de la relación que existe entre las variables epidemiológicas encontradas en nuestra población y la caracterización diagnóstica a través de los resultados de las pruebas citomorfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

2.1.1. *Hematopoyesis normal*

La hematopoyesis es el proceso natural de la formación de las células sanguíneas. Las primeras células hematopoyéticas aparecen en el desarrollo embrionario dentro del saco vitelino a partir de células mesodérmicas especializadas. Consecuentemente, estas células migran al hígado fetal, convirtiéndose este en el principal órgano hematopoyético durante el primer trimestre de gestación. A medida que avanza el proceso de gestación estas células se dirigen a las cavidades extravasculares del tejido óseo en formación, lo que conocemos como médula ósea. Este nicho medular será el órgano hematopoyético responsable de anidar, colaborar en el crecimiento, maduración y diferenciación de los diversos linajes celulares durante las posteriores etapas pre y postnatales. A partir de la MO, estas células hematopoyéticas serán liberadas de manera continua y cuando se requiera a la circulación sanguínea para su respectiva labor en los órganos afines (Mayani et al., 2017).

Estas células hematopoyéticas multipotentes en respuesta a factores de crecimiento de tipo glucoproteínas como la familia de las interleucinas (IL1-7) sumado a factores estimulantes de colonias y a procesos complejos de retroalimentación entre el microambiente y las células, generan todas las células linfoides y mieloides diferenciadas presentes en la sangre, médula ósea, bazo y timo. Las células madre hematopoyéticas producen dos células progenitoras: las células mieloides y linfoides comunes. La célula progenitora linfoide común origina la NK (Natural killer), las células T y B, que forman parte del sistema inmunitario y median la respuesta inmunológica humoral y celular, innata y adquirida. La célula progenitora mioide común genera 3 tipos

celulares: eritrocitos, megacariocitos y mieloblastos. El eritrocito (o glóbulo rojo), responsable de transportar O₂ y CO₂ de la sangre a órganos y tejidos. El megacariocito, productor de las plaquetas (o trombocitos), responsables de la hemostasia. Las células de mieloblastos que se diferencian en serie granulocítica (neutrófilo, eosinófilo, y basófilo), responsables de la defensa e inflamación; y serie monocítica (monocitos e histiocitos) que cumplen funciones de inmunovigilancia (Szilvassy, 2003).

Cabe resaltar que la activación de estas células hematopoyéticas a través de receptores de membrana en respuesta a señales extracelulares recibidos (factores extrínsecos) o contacto célula a célula, llevarán a cambios en los factores de transcripción (factores intrínsecos) para la regulación de la expresión génica. Por lo que un daño en cualquiera de estos 2 procesos de retroalimentación conducirán a una sobreexpresión (en caso que la retroalimentación sea positiva) o depresión (en caso sea negativa) de componentes relevantes y críticos para el desarrollo, maduración y diferenciación de las células sanguíneas acarreado así a un proceso neoplásico como es el caso de la leucemia (Ayala et al., 2009).

2.1.2. Leucemogénesis y LMA

2.1.2.1. Definición. La palabra leucemia fue introducido por primera vez en el léxico médico por Rudolf Virchow alrededor del año 1856. Esta deriva del vocablo griego: λευκό (blanco) y αίμα (sangre) (Ortiz-Hidalgo, 2013).

La leucemogénesis es un concepto amplio que hace mención a todo el proceso por el cual una célula normal se vuelve maligna. La transformación leucémica de una célula hematopoyética progenitora implica una interrupción en el curso del proceso normal de proliferación y diferenciación, resistencia a las señales apoptóticas y aumento de la auto-renovación. La teoría

predominante de la leucemogénesis es, que una sola célula hematopoyética o clona sufre mutación y entra en un proceso ilimitado de proliferación que da como resultado células hematopoyéticas malignas, poco diferenciadas (origen clonal de células leucémicas) y anómalas tanto a nivel estructural como funcional (Irons y Stillman, 1996).

Estas células leucémicas a diferencia de las normales presentan un comportamiento alterado tanto en el proceso de división celular, la cual se hace más lento y por consiguiente saltos en el curso natural de la diferenciación y maduración celular. Como consecuencia, desplazan las células normales de la médula ósea (MO) expresada en insuficiencia medular y disminución de la producción de células normales. Esta dependiendo del tipo de estirpe celular que compromete puede ser mieloide o linfoide (Lowenberg et al., 1999).

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un trastorno maligno de carácter heterogéneo de las células de estirpe mieloide caracterizado por la expansión clonal de mieloblastos inmaduros (anómalos) en médula ósea, sangre y/u otro tejido con producción reducida de elementos hematopoyéticos normales en sangre periférica. Las citopenias cursan con manifestaciones clínicas como: anemia (fatiga y disnea), neutropenia (infecciones) y trombocitopenia (hemorragia), presente en el momento del diagnóstico y que consecuentemente persiste durante la inducción al tratamiento. En los últimos años el papel protagónico de la LMA ha tenido un lugar importante en el avance del conocimiento del sustrato biológico de la LMA, derivado fundamentalmente de la identificación de nuevas alteraciones moleculares hasta ahora desconocidas. Sin embargo, el conocimiento sobre el papel biológico de una parte de estas alteraciones es todavía desconocida, por un lado por la gran complejidad de interacciones de varias alteraciones como del impacto clínico que a ella tienden; haciendo de este campo un área de especial interés para profundizar en la investigación biológica de la LMA (Villela y Bolaños-Meade, 2011).

2.1.2.2. Clasificación de la LMA. La LMA tiene una presentación heterogénea, esto se debe a las características morfológicas, citoquímicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares que a ellas tienden. A lo largo de los años grupo de expertos de diversas disciplinas han tenido a bien establecer clasificaciones que permita de una forma agrupar entidades de acuerdo a estas características. La primera clasificación lo estableció el grupo de cooperación Franco-Americano-Británico (FAB) en el año de 1976 (Bennett et al., 1976). En ella se basó en criterios morfológicos y citoquímicos estableciendo en base: a) dirección de diferenciación a que tendían las células, b) el grado de maduración. Concluyéndose 6 categorías (M1 a M6). En revisiones posteriores al incluir criterios inmunológicos pudieron subtipificar 8 categorías (M0 a M7) (Catovsky et al., 1991). Otra clasificación se desarrolló casi en paralelo con la FAB en 1986, la cual integró, a parte de los criterios morfológicos-citoquímicos, criterios inmunofenotípicos y citogenéticos, a esta nueva clasificación se le denominó clasificación MIC, la cual tuvo una revisión posterior en 1991 (MIC, 1998). Después de 10 años, el grupo de expertos de la WHO estableció un nuevo sistema de clasificación para estratificar las diferentes patologías oncohematológicas, en esta clasificación agrega criterios genéticos y moleculares, la cual brindarán información no solo a nivel diagnóstica sino pronóstica. Esta posterior fue revisado en el 2008 y ahora actualizado en la última edición del 2017. En esta última agrupan las LMA en: a) LMA con anomalías citogenéticas recurrentes, b) LMA con cambios relacionados a mielodisplasia, c) LMA relacionada a terapia, d) LMA-NOS (Swerdlow et al., 2017; Vardiman et al., 2002; Vardiman et al., 2008).

2.1.3. Leucemia promielocítica aguda (LPA)

2.1.3.1. Antecedentes históricos. El primer reporte sobre LPA se remonta a 1957 por el hematólogo noruego Leif K. Hillestad el cual lo publicó en *Acta Médica Escandinava*

describiéndola como una entidad clínica distinta de LMA caracterizado por un curso agudo crítico, con predominancia de promielocitos anormales, sangrado por fibrinólisis y trombocitopenia, y una tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR, por sus siglas en inglés) anormal, esto debido a una concentración reducida de fibrinógeno en plasma (Hillestad, 1957; Lo-Coco y Cicconi, 2011).

En 1959, Jean Bernard (Hôpital St. Louis, París) realizó el primer informe de LPA a partir de estudio de 20 casos en la que reveló criterios detallados de la citomorfología de la LPA (Bernard et al., 1959). Por otro lado, Jacques Caen detalla con más precisión la hipofibrinogenemia adquirida en este grupo de pacientes (Degos, 2018). Cabe resaltar que la diátesis hemorrágica fue la característica más relevante de esta enfermedad, lo que representó del 20 al 30% de muertes, debido principalmente a hemorragias pulmonares e intracraneales (Rand et al., 1969).

Posteriormente, en 1976 en Comité *Franco-Americano-Británico* (FAB) lo asignó dentro de una clasificación específica de LMA, el subtipo M3 (Bennett et al., 1976). Poco tiempo después se describe una variante de la LPA (FAB M3v) que a diferencia de la M3 se caracterizaba por microgranulaciones citoplasmáticas, núcleo bilobulado, leucocitosis y expresión positiva a MPO y CD2 (Bennett et al., 1980). Y otra variante que expresa gránulos basófilos, a diferencia de la M3 que expresa gránulos azurófilos y que se consideró LPA (McKenna et al., 1982). En 1976, Janet Rowley (University of Chicago) caracteriza el hallazgo citogenético que representará el 95-98% de casos de LPA, la translocación equilibrada recíproca entre los cromosomas 15 y 17, $t(15:17)(q22;q21)$ convirtiéndose este en marcador genético en el momento del diagnóstico. Así, a mediados de la década de 1980, la LPA podría definirse no sólo por sus características morfológicas y su diátesis hemorrágica típica, sino también por una anomalía citogenética específica (Golomb et al., 1976; Larson et al., 1984; Rowley et al., 1977).

En 1985, ZY Wang (Hospital Shanghai Rui-Jin) desarrolla el ATRA (ácido all-trans-retinoico) como opción terapéutica en el tratamiento de la LPA obteniéndose buenos resultados (Huang et al., 1988). Posteriormente, en 1992 Sun del *Harbin Medical University* administraron Trióxido de arsénico (ATO) al 1% como alternativa al ATRA a 32 pacientes, del cual 21 obtienen remisión completa y mejor evolución clínica en el tratamiento de la LPA (Degos, 2018; Mathews et al., 2001).

2.1.3.2. Definición. La leucemia promielocítica aguda (APL, por sus siglas en inglés) es un subtipo distinto de LMA, agrupada dentro de las LMA con anomalías citogenéticas recurrentes (Swerdlow et al., 2017). Esta se caracteriza por el incremento clonal de promielocitos anormales en médula ósea y sangre periférica, producto de un bloque a nivel molecular de la diferenciación mieloide. Además, clínicamente está asociado a coagulopatías (diátesis hemorrágica) y en alrededor del 95 al 98 % a la translocación equilibrada entre los cromosomas 15 y 17 [t(15;17)(q22;q21)] PML-RAR α (de Thé et al., 1990; Sheer et al., 1982). Morfológicamente corresponde al subtipo M3 y M3 variante (M3v) según la clasificación FAB.

2.1.3.3. Epidemiología. A nivel epidemiológico la LPA con respecto a otras leucemias presenta básicamente 2 diferencias. Por un lado, la tasa de incidencia en los casos de LMA tienden a incrementar proporcionalmente con el avance de la edad, ejemplo de ello se ve que, a partir de los 55 años el incremento es exponencial, mientras que en la LPA que representa alrededor del 5 al 8% de las LMA, presenta una incidencia relativamente baja en niños menores de 10 años, aumentando entre 13 y 19 años, alcanzando una meseta durante la fase adulta temprana y que disminuye después de los 60 años (Deschler y Lubbert, 2006; Douer et al., 1996; Mele et al., 1995). La mayor parte de los casos, alrededor del 90% se diagnostican entre los 25 y 55 años aproximadamente, 6 casos por 10 millones de habitantes por año registrado sin diferencia de

distribución por sexo. Por otro lado, el factor étnico juega un papel protagónico en la distribución de la LPA ya que se evidencia, y esto es avalado por estudios que, en EE.UU. y Europa del norte la LPA representa del 5 al 10%, la región mediterránea de Europa entre 10 al 15% y en Latinoamérica incrementa alrededor del 30% de casos de LPA del total de las LMA (Douer, 2003; Douer et al., 1996; Chen et al., 2012). Otro dato que llama la atención sobre los hallazgos epidemiológicos, es que el índice de masa corporal en casos de LPA está incrementada en comparación con otras LMAs, esto se puede deber a que el gen RAR está también asociado no solo a la regulación hematopoyética sino a la adipogénesis (Ribeiro y Rego, 2006). En el Perú, el Registro del Cáncer brindado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) nos dan un alcance de la proporción de casos de LPA de un 22% con respecto a otras LMA (INEN, 2013). Cabe resaltar que hay factores de riesgo particulares que hacen de esta entidad algo peculiar y que sería de importancia revisar en futuros estudios.

2.1.3.4. Bases moleculares y patogénesis de la LPA. La LPA es uno de los primeros ejemplos de enfermedad maligna curada por medio de una terapia molecular dirigida, esto se logró en base al conocimiento que se tuvo de este sobre el conocimiento molecular (Mistry et al., 2003). En 1977, J. Rowley reporta la presencia de la translocación recíproca $t(15;17)$, 13 años después (1990) se determinó que el producto de esta translocación comprometía a los genes del receptor α del ácido retinoico ($RAR\alpha$) localizado en el cromosoma 17 (17q21) y el gen tumor supresor PML (o gen de la leucemia promielocítica, por sus siglas en inglés) localizado en el cromosoma 15 (15q22), evidenciada en alrededor del 95 al 98% de los casos de LPA (Lo-Coco y Hasan, 2014). Cabe resaltar que hasta la fecha se han reportado 9 parejas de fusión al $RAR\alpha$, a saber: PML, PLZF, NPM1, NuMA, STAT5b como los más conocidos (denominadas proteínas X- $RAR\alpha$), asociadas con $t(15;17)(q22;q21)$, $t(11;17)(q23;q21)$, $t(5;17)(q35;q21)$, $t(11;17)(q13;q21)$ y

der(17q), respectivamente (Pandolfi, 2001; Sirulnik et al., 2003). Y otros menos conocidos como son los genes: PRKAR1A, FIPL1, BCOR y el más reciente identificado el gen OBFC2A (Redner, 2002).

Una de las primeras interrogantes sobre el comportamiento molecular de la LPA era si la oncoproteína resultante de la translocación era suficiente para la leucemogénesis. En 1997, a través de un estudio minucioso con ratones transgénicos se llegó a la conclusión que la fusión PML-RAR α si mediaba el proceso maligno, pero de manera incompleta. Se requería de otro “segundo golpe” para completar la leucemogénesis, está más adelante sería mediada por su producto quimérico (RAR α -X) y por otros genes comprometidos en la LPA (Rice y de Thé, 2014). El RAR α es un factor de transcripción perteneciente a la familia de receptores nucleares del ácido retinoico (AR). Esta en interacción con su ligando (AR) interactúa con elementos de respuesta específica (RARE) presentes en la región promotora diana para la activación de la diferenciación mieloide. En ausencia del ligando, al heterodimerizarse con el receptor nuclear del ácido 9-cisretinóide (RXR) se asocia con co-represores transcripcionales (SMRT o NCoR), reclutamiento de histonas desacetilasas (HDAC) que desacetilan las histonas en la región promotora, posterior condensación de la cromatina y consiguiente represión transcripcional. Sin embargo, en dosis fisiológicas de AR (1 nM) el heterodímero RAR α -RXR se separa del complejo co-represor/HDAC, se da el reclutamiento de co-activadores (co-A)/histonas acetiltransferasas, que induce la hiperacetilación de las histonas presentes en la región promotora, remodelación del DNA y activación transcripcional (de Thé y Chen, 2010; Rahmé et al., 2018).

El PML es un gen tumor supresor responsable de la supresión del crecimiento celular y regulación apoptótica (Chen y Chen, 1992). Está en fusión con el RAR α forman un receptor de retinoides aberrante de alta afinidad, que a su vez reprime la actividad del p53 y induce a la

metilación de las histonas de DNA, todo ello conllevando a la condensación cromatínica, represión transcripcional y el bloqueo de la diferenciación mieloide que caracteriza a la LPA. Es por ello que en el caso de LPA por PML-RAR α se requiera de altas dosis de ATRA (1 μ M) que suscitará la degradación del quimerismo, diferenciación del clon leucémico y su posterior apoptosis (Grimwade y Enver, 2004; Lo-Coco y Ammatuna, 2006). Esto difiere mucho en el caso de la fusión PLZF-RAR α donde el complejo co-R/HDAC se añade a resto PLZF amino terminal haciendo la terapia con ATRA más difícil en estos casos (Jansen y Löwenberg, 2001).

2.1.3.5. Características clínicas asociadas a la fisiopatología de la LPA. Debido a la invasión y desplazamiento en la médula ósea de células aberrantes característico de la LPA, el proceso natural de la hematopoyesis se ve truncada, traduciéndose en anemia, infecciones persistentes y cuadros hemorrágicos graves. Además, hay síntomas como fiebre, reportada en alrededor de 15-30% de casos, astenia, debilidad, disnea, pérdida progresiva de peso. Un hallazgos en el momento del examen físico es la presencia de equimosis, petequias, hematomas y síndrome hemorrágico, este último presente en el 80-90% de casos (Breen et al., 2012; Larson y Gurbuxani, 2019). También se reportó organomegalias, adenomegalias, infiltración extramedular en sistema nervioso central (SNC), pulmón y piel. A nivel de sangre hay pancitopenia, a diferencia de la variante hipogranular que expresa leucocitosis (Breccia et al., 2010).

Un rasgo característico de esta enfermedad es la coagulopatía y síndrome hemorrágico responsables de la alta tasa de mortalidad en este grupo de pacientes. Alrededor del 5-15% mueren antes de iniciar tratamiento y un 20-25% mueren al mes de iniciada la inducción.

La fisiopatología responsable de esto es mediada por los promielocitos leucémicos de la siguiente manera (Sanz y Montesinos, 2010; Stein et al., 2009):

- **La expresión del factor tisular (FT) y el factor procoagulante neoplásico (CP).** Por un lado, el FT activa al Factor VII, formando el complejo inicial (FT/FVIIa), que a su vez activa al Factor X (FT/FVIIa/FXa) desencadenando el proceso de coagulación intravascular diseminada (CID) (Andoh et al., 1987). Por el otro, el CP (llamado también cisteína proteasa), responsable del estado trombofílico en la LPA, activa directamente el Factor X, expresando trombina, sin mediación del Factor VII (Avvisati et al., 2001; Tallman et al., 2007).

- **Sobreexpresión de citocinas pro-inflamatorias como la interleucina 1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral (TNF α).** Buscan estimular a las células endoteliales el producir el FT, depresión de la expresión de trombosmodulina e incremento del inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1). Todo ello desencadena a generar un medio trombótico en el endotelio vascular que a su vez contribuye a la CID. Cabe resaltar que, a diferencia de la coagulación intravascular clásica, en la LPA la vida media de los trombocitos y la concentración de anticoagulantes naturales (Proteína C y antitrombina) en plasma es normal (Mandelli et al., 2002; Wilde y Davies, 1990).

- **Sobreexpresión de anexina II en la superficie de membrana de promielocitos.** La anexina II actúa como receptor para el plasminógeno y del activador tisular del plasminógeno (t-PA). Por ende, un incremento de esta induce a la producción de plasmina dando como resultado el consumo veloz del inhibidor α 2 plasmina (α 2PI), esta plasmina activa al acumularse en el plasma reproduce el cuadro hiperfibrinolítico de esta enfermedad (Menell et al., 1999).

- **Liberación excesiva de proteasas provenientes de los gránulos de los promielocitos.** En la que hay un incremento de la expresión de elastasas, incremento del factor de von Willebrand (FvW) y sus fragmentos asociados (Arbuthnot y Wilde, 2006).

2.1.3.6. Características citomorfológicas y citoquímicas. Citomorfológicamente hablando, la LPA es una entidad heterogénea (Castoldi et al., 1994; Davey et al., 1989; Liso y

Bennett, 2003). A continuación, se expondrá algunas características de los subtipos morfológicos más representativas:

- ***Subtipo clásico hipergranular (LMA-M3)***. Esta representa alrededor del 85% de los casos de LPA. Caracterizada por un contorno nuclear irregular, plegado, bilobulado de aspecto reniforme, citoplasma ligeramente basófilo abundante con granulaciones azurófilas prominentes que en algunos casos cubre la superficie nuclear, cuerpos de Auer agrupados (“*Faggots cells*”), proyecciones citoplasmáticas. Citoquímicamente son positivos a mieloperoxidasa (MPO), sudán black y cloroacetato esterasa (CAE), en esta última se evidencia marcadamente las varillas de Auer. Se han reportado algunos casos de LPA con granulaciones neutrofílicas que reaccionan débilmente o ausente a la MPO, y en otros casos con MPO intenso (Testa et al., 1978).

- ***Subtipo microgranular/hipogranular (LMA-M3v)***. Estas representan aproximadamente entre 15 al 20% de todas las LPA. Morfológicamente se caracteriza por núcleos bilobulados o convoluto, citoplasma ligeramente basófilo hipogranular con gránulos finos ausentes o escasas, casi imperceptibles a microscopía óptica (Golomb et al., 1980; Neame et al., 1997; Stasi et al., 1997). Hay casos de M3v atípico que se asocia a mielofibrosis (Fukuno et al., 2001). En la citoquímica también presenta positividad a MPO, sudán black y CAE. En algunos casos de M3v la MPO es débil positivo.

- ***Subtipo hiperbasofílica de la LPA***. Esta variante rara de LPA asociada a t(15;17) se caracteriza principalmente por una relación núcleo/citoplasma incrementado, citoplasma fuertemente basófilo con proyecciones conspicuas que imita a un megacariocito, presencia o no de gránulos muy densos e irregulares, y fuerte positividad a MPO (McKenna et al., 1982; Tallman et al., 1993; Umeda et al., 1987).

- **Subtipo con rearrreglo PLZF/RAR α (M3r).** Son promielocitos atípicos que se caracterizan por presentar contorno nuclear regular, hipolobular tipo Pelger, citoplasma hipogranular a hipergranular, gránulos de apariencia basófila tipo Chediak-Higashi. Estos gránulos se puede evidenciar otras translocaciones diferentes de t (11; 17) (q23; q21) (Jansen y Löwenberg, 2001; Sainty et al., 2000).

2.1.3.7. Características inmunofenotípicas. Los avances provistos de los diferentes métodos de análisis celular han sido de gran relevancia para el diagnóstico oportuno de la LPA. De entre ellas destaca el estudio inmunofenotípico por citometría de flujo que brinda una gran ayuda en el momento del diagnóstico diferencial, identificación de estadios de diferenciación y maduración de la estirpe celular comprometida, como también colaborar en la terapia dirigida (anti-CD33, por ejemplo) y como factor pronóstico en el monitoreo de la enfermedad mínima residual (EMR). El perfil inmunofenotípico de la LPA es característico y difiere en algunos aspectos de otras LMA. Con respecto a marcadores de inmadurez como el CD34 y HLA-DR suele ser negativo a débil positivo, asociándose en algunos casos a cariotipo normal en LPA (Oelschlaegel et al., 2009). Una expresión positiva del CD34 está asociado a mutación del gen FLT3, confiriéndole mal pronóstico (Kussick et al., 2004). Otro marcador de inmadurez como es el CD117 está expresado o débil positivo CD117(+/-). Dentro de los marcadores de madurez granulocítica, la expresión de inmunofenotipo es la siguiente: CD33 (+++), en algunos casos con perfil homogéneo; CD13 (+/++) heterogéneo; CD14, CD15 y CD65 negativo a débil positivo, CD7 negativo, MPO +++. El CD11a y CD18 están ausentes o positivos débil. Dentro de marcadores de diferenciación monocítica el CD11b y CD11c es negativo en la LPA (Kalina et al., 2012; Orfao et al., 1999; Rizzatti et al., 2002; Xu et al., 2014; Zhou et al., 2012). Adicionalmente la expresión

de CD64 es heterogénea, que acompañada con expresión de CD9 confieren un diagnóstico oportuno (Ren et al., 2019; Touzet et al., 2019).

Con respecto a la morfología hipogranular (M3v) o transcripto *PML break cluster region 3* (*bcr3*) del gen de fusión *PML-RAR α* expresa positividad en algunos promielocitos a marcadores aberrantes de linaje linfoide como CD2, CD4 (Claxton et al., 1992; Kaito et al., 2005; Foley et al., 2001). Altamente positivo a CD117 y CD33, y HLA-DR negativo. En el 20% de casos positivo a CD56 (expresado comúnmente en células NK), que junto con la expresión débilmente positivo del CD34 da un mal pronóstico (Ito et al., 2004; Murray et al., 1999). Esto hace notar que a diferencia de la variante hipergranular (M3), el marcaje inmunofenotípico de la variante hipogranular (M3v) es más heterogénea debido al perfil mieloide inmaduro que ella trae.

2.1.3.8. Características citogenéticas y molecular. Desde la primera descripción citogenética de la LPA en 1977 por J. Rowley (Rowley et al., 1977), el estudio citogenético adquirió gran importancia en el diagnóstico de esta entidad (Golomb et al., 1976; Larson et al., 1984). El hecho de que, los promielocitos no lleguen a diferenciarse a sus estadios de maduración es consecuencia de la presencia de alteraciones cromosómicas estructurales; marcadamente - en el caso de la LPA - las translocaciones, la cual van a involucrar directamente el locus génico de la subunidad α del receptor del ácido retinoico (*RAR α*) localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21) que a su vez conlleva a la formación de genes aberrantes y de oncoproteínas de fusión (Villa et al., 2004; Vitoux, Nasr y de Thé, 2007; Zhou et al., 2005). El primer rearrreglo cromosómico identificado y que representa alrededor del 95-98% de todos los casos de LPA es la que asocia al locus génico del gen *PML* (*promyelocytic leukemia*, por sus siglas en inglés) localizado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q22) y el locus génico ya mencionado, *RAR α* (17q21). Esta asociación conlleva a la formación de dos productos quiméricos (genes híbridos):

PML-RAR α , localizado en el cromosoma 15 derivado [der(15)] detectado en el 95% de casos; y el RAR α -PML, localizado en el cromosoma 17 derivado [der(17)] y que se encuentra ausente entre el 10 al 20% de casos al momento del estudio citogenético. Esto presupone que el PML-RAR α juega un papel clave en el surgimiento de la leucemogénesis (Grimwade y Lo-Coco, 2002; Wang y Chen, 2008).

El PML es un gen tumor supresor que tiene participación activa en el control de la estabilidad genómica, induce la apoptosis dependiente de p53, colabora en la supresión del crecimiento celular y su senescencia en respuesta a daño celular mediada por radiación o transformación oncogénica, y también es partícipe de mediar la represión transcripcional en colaboración con otros genes tumor supresor (RB y Mad, por ejemplo) (Gurrieri et al., 2004). A nivel estructural está conformado por un compartimiento tripartito: un anillo de zinc, 2 regiones B boxes rica en cisteína y una región denominada “coiled-coil”, esta última semejante a la conformación espiralada de la bombilla de luz. Por inmunofluorescencia es detectado junto a un complejo de otras proteínas (p53, pRB, Daxx, CBP, entre otras) estructuralmente formando los cuerpos nucleares (“*nuclear dots*”) (Chen y Chen, 1992; Grimwade, 1999; Zhong et al., 2000).

El gen RAR α como se describió en el apartado de “*Bases moleculares y patogénesis de la LPA*” es un factor de transcripción perteneciente a la familia de receptores nucleares del ácido retinoico que en respuesta a su ligando en condiciones fisiológicas induce la diferenciación mieloide en los promielocitos (Rahmé et al., 2018). En la translocación cromosómica t(15;17) el punto de ruptura, a nivel del segundo intrón en el gen RAR α suele ser invariable, conservando así los dominios funcionales que le permitirá, a pesar de ser un transcripto aberrante, heterodimerizarse al RXR, ligarse a los RAREs presentes en la región promotora de la diferenciación granulocítica, reclutar a complejos co-represores que se unirán tanto en el dominio

PML como en el dominio RAR α , inducir la desacetilación de histonas por las HDAC, compactación de la cromatina y posterior represión del transcripto. También este fenómeno se ve reforzada debido a que también el PML-RAR α recluta histonas metiltransferasas (HMT) y DNA metiltransferasas (Dnmt1 y Dmmt3) que metilan el DNA (Hormaeche y Licht, 2007; Matsushita et al., 2006; Ohnishi, 2007; Villa et al., 2004).

También el PML-RAR α se ha visto involucrado en la activación y mutación del gen FLT3, encontrado en el 45% de casos de LPA, que al hiperactivarse induce a la proliferación y persistencia de la enfermedad, siendo indicador de mal pronóstico en LPA (Muñoz et al., 2018).

Esta fusión génica PML-RAR α , presenta tres subtipos moleculares (isoformas) de diferente tamaño según el nivel de punto de corte en el gen PML (Borrow et al., 1992):

- intrón 6 será isoforma L (Long) o bcr1 (*breakpoint cluster region 1*, por sus siglas en inglés). Esta primera asociada a variante hipergranular y frecuente en adultos.

- exón 6 será isoforma V (Variable) o bcr2.

- intrón 3 será isoforma S (Short) o bcr3. Esta última asociada a mal pronóstico, asociada a variante hipogranular, hiperleucocitosis, coagulopatías hemorrágicas, mutaciones en FLT3-ITD (*FMS like tyrosine kinase-3 in tandem duplication*) y síndrome de ATRA. Más frecuente en pediátricos (Choppa et al., 2003; Lin et al., 2004).

Cabe resaltar que la frecuencia de estos tres subtipos moleculares están asociado a variabilidad genética en relación a determinantes geográficos aún no identificados, encontrándose por ejemplo más frecuencia de isotipo bcr1 y bcr2 en población latina (Douer et al., 2003; Ruiz-Argüelles et al., 2004).

La translocación citogenética t(15;17)(q22;q21) PML-RAR α se ha asociado a otras alteraciones cromosómicas adicionales (ACA) en un 20 a 40% de los casos de LPA (Melo et al.,

2006). A diferencia de la translocación $t(8;21)(q22;q22)$ RUNX1/RUNX1T1 en la que la pérdida del cromosoma sexual es la ACA más frecuente con un 70% de los casos, la LPA tiene como ACA más frecuente la trisomía del 8 con una frecuencia del 30-40% (Kim et al., 2011; Kwong et al., 1995). Adicionalmente, muchos estudios reportaron alteraciones estructurales y numéricas como: $del(9q)$ (Yamamoto et al., 1999), $del(3q)$, $del(11q)$ (Campbell et al., 2002), $del(1q31.3)$ (Nowak et al., 2012), $i(17q)$ (Inamura et al., 2016), $del(5q)$ (Imataki y Uemura, 2016), $del(7q)$, $del(6q)$ (Matos et al., 2013; Nakase et al., 2000), $+21$ (Wan et al., 2003), $ider(17q)$ (Kim et al., 2010; Manola et al., 2010; Shepshelovich et al., 2015), $r(10)$ (Shehzad et al., 2016), trisomía 11 (Bastos et al., 2012). El papel de estas alteraciones citogenéticas adicionales en el pronóstico de la enfermedad aún no está bien claro. También se han reportado casos de translocaciones complejas en diferentes estudios que además de involucrar a los cromosomas 15 y 17 involucran a más un cromosoma. Solo para mencionar algunas combinaciones aberrantes tenemos: $t(6;17;15)(p21;q21;q22)$ (Zhang et al., 2018), $t(15;17;17)(q22;q23;q21)$ (Tirado et al., 2003), $t(1;17;15)(q21;q21;q24)$ (Lv et al., 2019), entre otras (Berger et al., 1991; Brunel et al., 1996; Cervera et al., 2010; Hiorns et al., 1997; Wan et al., 1999).

Alrededor del 2 al 5% de casos de LPA están asociados a rearrreglos cromosómicos por translocación entre el gen $RAR\alpha$ y otros locus génicos diferentes de PML (Redner, 2002). A este conjunto de rearrreglos cromosómicos se agrupan con la denominación “X- $RAR\alpha$ ”, se menciona algunos de ellos:

- **$t(11;17)(q23;q21)$ PLZF- $RAR\alpha$** : Primera en describirse en 1993 (Chen et al., 1993), está asociada al locus del gen PLZF (*Promyelocytic Leukemia Zinc Finger*, siglas en inglés) localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q23) y el locus génico $RAR\alpha$ (17q2). Dando origen a 2 genes híbridos PLZF- $RAR\alpha$ y $RAR\alpha$ -PLZF. El gen PLZF, llamado también ZBTB16, codifica

una proteína de represión de la transcripción (Jansen y Löwenberg, 2001; Licht et al., 1995). Este rearrreglo cromosómico representa el 0.8% de casos de LPA. A nivel clínico, morfológico e inmunofenotípico tiene marcada diferencia con la variante clásica M3 (Rohr et al., 2012; Sainty et al., 2000).

- ***t(5;17)(q35;q21) NPM-RAR α*** : En esta variante se transloca el gen de la nucleofosmina (*NPM1 - Nucleophosmin 1 gene*, siglas en inglés) localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q32) con el RAR α (17q21) formando también dos productos híbridos: NPM1-RAR α y el RAR α -NPM1. El gen NPM codifica una fosfoproteína nuclear con actividad de chaperona y nucleasa que regula la duplicación normal del centrómero. Representa < 0.5% de los casos de LPA. Los hallazgos morfológicos de esta entidad son similares a la variante clásica M3 (Brunel et al., 1995; Nicci et al., 2005).

- ***t(11;17)(q13;q21) NuMA-RAR α*** : Esta translocación es muy rara y compromete al locus génico de la proteína nuclear del aparato mitótico (*NuMA - nuclear mitotic apparatus protein 1 gene*, siglas en inglés) localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13) con el gen RAR α (17q21). Formándose el gen híbrido NuMA-RAR α mas no su otro producto RAR α -NuMA (Sukhai et al., 2008). Este rearrreglo NuMA-RAR α es la primera descripción que compromete a un gen del aparato mitótico en una neoplasia maligna. El gen NuMA cumple un papel clave durante la mitosis, reorganización del telómero a nivel nuclear y durante la apoptosis (Dong et al., 2003).

- ***der(17) STAT5b-RAR α*** : Esta forma peculiar de reordenamiento se debe a la duplicación intersticial de la región del cromosoma 17-17q21-q23 dando origen al cromosoma 17 derivado der(17) en la que el gen STAT5b se inserta en el segundo intrón del gen RAR α (Dong y Tweardy, 2002; Kluk et al., 2015). La función del gen STAT5b forma parte de las familias de genes que actúan como factores de transcripción y transducción de señal (Pessina et al., 2017).

- Hay otras variantes que asocian al gen RAR α con otros genes como: PRKAR1A (Catalano et al., 2007), FIPL1 (Kondo et al., 2008), BCOR y OBFC2A (Won et al., 2013; Yamamoto et al., 2010).

2.1.3.9. Diagnóstico de la LPA. La LPA es considerado una emergencia médica por su alta tasa de mortalidad en ausencia de tratamiento oportuno, por eso el examen clínico y el diagnóstico precoz son cruciales para poder tomar medidas de control y dirigir una terapia que canalice la respuesta oportuna para este grupo de pacientes. Actualmente se cuenta con una batería de pruebas que colaboran en el diagnóstico, predicción pronóstica, tratamiento y seguimiento de la LPA (Hoffbrand et al., 2011; Lock et al., 2004). Se mencionan a continuación algunas herramientas usadas para el diagnóstico de LPA:

- **Hemograma.** En ella se evidenciará alteraciones de tipo cuantitativas como cualitativas, como por ejemplo la pancitopenia presente en sangre periférica, la presencia de promielocitos anormales y sus múltiples variantes. En el caso de la M3v la presencia de leucocitosis (Hoffman, 2013; Sanz et al., 2009).

- **Pruebas de coagulación.** Donde se evidencia la trombocitopenia, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado, fibrinógeno disminuido y dímero D (D-D) incrementado. Niveles de proteína C, S y antitrombina no están alterados (Stein et al., 2009).

- **Pruebas bioquímicas.** Dentro del catálogo de pruebas se pide el dosaje de nitrógeno ureico en la sangre (BUN), creatinina, bilirrubina total (BRB), transaminasas (TGP, TGO), ácido úrico, y deshidrogenasa láctica (DHL) (Jurcic et al., 2007).

- **Mielograma.** Para definir una LMA se requiere como criterio la presencia de blastos en médula ósea $\geq 20\%$. Sin embargo, se puede diagnosticar con un porcentaje de blastos inferior si

está asociada a alguna anomalía cromosómica recurrente como es el caso de la t(15;17) presente en la LPA (Swerdlow et al., 2017). Las características morfológicas son variables respecto de la variante asociada. En el tipo clásico (M3) la MO es hipercelular, infiltrada por promielocitos leucémicos con gránulos prominentes en el citoplasma, núcleos de contornos de forma y dimensiones variables, desde bilobulado a reniforme, proyecciones citoplasmáticas, abundantes bastones de Auer agrupados (*faggots cells*) (Castoldi et al., 1994; Liso y Bennett, 2003). A diferencia de la variante (M3v) la cual la presencia de granulaciones citoplasmáticas está ausentes o poco visibles. También se han visto variantes asociadas a granulaciones basófilas en la t(11;17) PLZF-RAR α (Sainty et al., 2000).

- **Citoquímica.** Reacción fuertemente positiva a MPO y sudán black (Davey et al., 1989).

- **Inmunofenotipo.** Al ser estos promielocitos parcialmente diferenciados expresan CD33 y CD13. Negativo a débil a marcadores de inmadurez como el HLA-DR y CD34. En la variante hipogranular hay expresión de CD34, CD2 y CD56 lo que le confiere un mal pronóstico (Kaito et al., 2005; Murray et al., 1999). Más detalles sobre el inmunofenotipo en el apartado: *Características inmunofenotípicas.*

- **Citogenética convencional.** Con la técnica de bandeo GTG se evalúan las metafases en muestras de MO previamente cultivadas entre las 24 a 48 hrs. Esta prueba a pesar de su alta especificidad tiene como desventaja que para el estudio se necesita de metafases conservadas capaces de permitirnos el análisis de los cromosomas comprometidos, en el caso de la LPA la translocación t(15;17) o variantes t(11;17)(q23;q21), t(11;17)(q13;q21) o t(5,17)(q35,q21) y otras translocaciones alternativas identificadas hasta la fecha (Chen et al., 1993). Otra desventaja es que esta técnica no detecta rearrreglos cromosómicos crípticos conllevando a falsos negativos (Sagrillo et al., 2005). Como ventaja marcada es que adicionalmente a la detección de la translocación

t(15;17) puede detectar alteraciones citogenéticas adicionales (ACA), estas aún en controversia si impactan o no el curso de la enfermedad en la LPA (Hiorns et al., 1997).

- **Citogenética molecular por FISH (Fluorescence in situ hybridization)**. Esta, a diferencia de la convencional, no requiere de metafases para el estudio, ya que puede trabajar sin problemas en estadios de interfase donde detecten el gen de fusión PML-RAR α u otras “X-RAR α ” (Mancini et al., 1995). Por otro lado, soluciona los falsos negativos al identificar regiones crípticas mediante fluorocromos específicos disponibles comercialmente (Rashidi y Fisher, 2015).

- **RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction)**. Usa como objeto de estudio RNA extraído de muestras de MO para detección del gen de fusión PML/RAR α , siendo la “prueba de oro” para determinación de subtipos moleculares e inferir el pronóstico de la enfermedad al momento del diagnóstico (Borrow et al., 1992). Las desventajas respecto a esta técnica radica en que puede llevar a falsos negativos en casos de muestras con RNA reducido o a falsos positivos en caso de muestras contaminadas y/o artefactos (Ikeda et al., 1993; Miller et al., 1992).

- **RQ-PCR (Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction)**. Es usado para la evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con diagnóstico de LPA en tratamiento. Esto a diferencia del RT-PCR cuantifica los transcritos de PML-RAR α presentes, siendo de ayuda en el seguimiento de los mismos (Ghanem et al., 2013).

- **Inmunohistoquímica e inmunofluorescencia indirecta (IFI) con anticuerpos monoclonales Anti-PML**. Esta es usada tanto en muestras de MO como en sangre periférica (Falini et al., 1997). Estos anti-PML se unen específicamente a proteínas PML como a la forma aberrante PML-RAR α vislumbrándose los mismos en las regiones llamadas “nuclear dots” de los promielocitos anormales circulantes por microscopía con un patrón microparticulado (> 30 puntos

nucleares) a diferencia de otras variantes como el PLZF-RAR α o NPM1-RARA donde los puntos nucleares son discretos (< 20) (Gomis et al., 2004).

2.1.3.10. Factores pronósticos. El esfuerzo para identificar factores pronósticos en la LPA es de gran relevancia gracias al papel que estos juegan previo a la inducción terapéutica, durante y después (Jang et al., 2014; Testa y Lo-Coco, 2016). Uno de estos factores es el recuento de leucocitos y plaquetas, revisado en un estudio multivariado con 217 pacientes por los grupos de cooperación español (PETHEMA) e italiano (GIMEMA) donde se estableció 3 grupos de riesgo: Bajo (leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 40 \times 10^9/L$), intermedio (leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$ y plaquetas $< 40 \times 10^9/L$), alto (leucocitos $> 10 \times 10^9/L$, independientemente del recuento de plaquetas) (Sanz et al., 2000). Otro factor ha sido la presencia de FLT3-ITD mutado la cual se presenta en alrededor del 75% casos de LPA hipogranular y alrededor del 25% en la variante hipergranular (Barragan et al., 2011; Gale et al., 2005). El gen FLT3-ITD (13q12) es un receptor de tirosina-cinasa de clase III involucrado en la diferenciación y proliferación de las células madres hematopoyéticas. Al darse la mutación hay un bloque en las funciones de su producto génico y consecuentemente se asocia a la presencia de hiperleucocitosis, al transcripto bcr3 de la variante hipogranular (M3v) y mayor porcentaje de blastos. Otro factor es la expresión del marcador de inmadurez CD34 en la que asociación a CD2 también en la variante hipogranular (M3v) confiere un mal pronóstico. El CD56 también se ha visto asociada a mal pronóstico en 20% de LPA M3v. Otros factores son la edad, riesgo a hemorragia, índice elevado de D-D, y otros marcadores de laboratorio clínico (Lou et al., 2015).

2.2. Definición de términos básicos

- **Caracterización diagnóstica:** Determina las condiciones particulares de una determinada entidad respecto del resto. Esto mediante instrumentos diagnósticos que buscan distinguir o identificar una determinada enfermedad a partir del análisis e interpretación de datos obtenidos que tiene por finalidad determinar la condición-estudio (Gallo et al., 2014).

- **Citogenética:** Rama de la genética que estudia la estructura del material cromosómico como el estudio de enfermedades causadas por anomalías estructurales y numéricas de los cromosomas (Kannan y Zilfalil, 2009).

- **Translocación (t):** La translocación cromosómica se define como el intercambio de materiales genéticos entre dos cromosomas no homólogos (Klug et al., 2006).

- **Delección (del):** Cambio estructural que tiene como consecuencia la pérdida de una porción total o parcial de un cromosoma y por consiguiente, la información genética que esta contenga. Esta puede ser de tipo terminal (si incluye al telómero) como no terminal (Roca, 2008)

- **Cromosoma en anillo o “ring” (r):** Es una alteración estructural en la que se pierde 2 segmentos de un mismo cromosoma (incluyendo los telómeros), generando una estructura circular del mismo (Roca, 2008)

- **Inversión (inv):** Es una alteración citogenética estructural que se caracteriza por un cambio de sentido de una porción cromosómica dentro del mismo cromosoma. Estas pueden ser pericéntrica (si incluye al centrómero) como paracéntricas (que se localiza en uno de los brazos) (Roca, 2008)

- ***Cromosoma derivado (der)***: Es aquel cromosoma con reordenamientos que involucra a 2 o más cromosomas o múltiples anomalías cromosómicas (en un mismo cromosoma) (Roca, 2008).

- ***Isocromosoma (i)***: Es un cromosoma que tiene brazos homólogos (o iguales) que se da por una traslocación robertsoniana hasta por una misdivisión del mismo cromosoma (Roca, 2008)

- ***Cromosoma marcador (+mar)***: Es un cromosoma autónomo, completo y con aparente funcionalidad pero que debido a su tamaño minúsculo no se puede identificar su patrón de bandas para identificarlo (Roca. 2008)

- ***Aneuploidía***: Es la presencia o ausencia de uno o más cromosomas (sin llegar a completar el cariotipo) Esta puede ser de tipo disómica, trisómica (un cromosoma de más) o monosómica (uno de menos) (Benasayag y Gallino, 2010).

- ***Adición cromosómica (add)***: Es una alteración rara a nivel cromosómico caracterizado por la ganancia de material cromosómico de origen desconocido (Benasayag y Gallino, 2010).

- ***Polimorfismo***: Son definidas como variantes morfológicas de algunos segmentos cromosómicos que no tiene implicancia clínica al ser considerado normales en la población en general. Este tamaño es producto de la heterocromatina principalmente visto en los cromosomas 1, 9, 16 e Y (Benasayag y Gallino, 2010).

- ***Poliploidía***: Alteración citogenética numérica que se caracteriza por la adición de 1 o más complementos haploides ($3n$, $4n$, etc) lo que genera un cariotipo anómalo (Benasayag y Gallino, 2010).

- **gen *PML-RAR α*** : Es el producto génico de la unión quimérica anormal entre el gen PML (*promyelocytic leukemia*) localizado en el 15q22 con el gen RAR α (subunidad α del ácido trans-retinoico) localizado en el 17q21, esto debido a una traslocación recíproca de ambos cromosomas (Wang y Chen, 2008)

- ***Cariotipo complejo***: Es aquel cariotipo en la que se evidencia la existencia de 3 o más alteraciones cromosómicas. Estas a nivel clínico son signo de mal pronóstico debido a que más de un gen esta alterado en esta condición (Benasayag y Gallino, 2010).

- ***Citometría de flujo***: Un método para medir el número de células en una muestra, el porcentaje de células vivas en una muestra y ciertas características de las células, como el tamaño, la forma y la presencia de marcadores tumorales en la superficie celular. Las células se tiñen con un tinte sensible a la luz, se colocan en un líquido y se pasan en una corriente antes de un láser u otro tipo de luz. Las mediciones se basan en cómo el tinte sensible a la luz reacciona a la luz (Watson, 1991).

- ***Clúster de differentiation (CD)***: Son aquellas moléculas (antígenos) marcadoras que se expresan en la superficie de membrana de las células que son reconocidos (por su patrón) por determinados anticuerpos de manera específica y que sirven para la identificación del tipo celular, estadio de diferenciación y maduración, como su actividad celular (Bernard y Boumsell, 1984).

III. MÉTODO

3.1. Tipo de investigación

Según Veiga et al. (2008), una investigación es de tipo descriptivo cuando sólo se limita a detallar la presencia y/o ausencia, medir características o estimar la distribución de un fenómeno determinado dentro de un tiempo establecido. Ésta siendo a su vez retrospectiva debido a que su planteamiento de estudio tiene un inicio previo, y de tipo transversal ya que tiene un corte en el tiempo las mediciones donde se realiza el estudio. Cuando no hay manipulación de variables dentro del estudio y se limita a la mera observancia de las mismas en un espacio-tiempo determinado hablamos de un estudio con diseño no experimental (Veiga et al, 2008). Por consiguiente, este trabajo es un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal y de diseño no experimental que se realiza en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el período 2010 - 2017.

3.2. Ámbito temporal y espacial

El presente trabajo de investigación se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) localizado en Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038. Los casos a revisar fueron historias clínicas (H.C.) de pacientes diagnosticados con Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) durante el período comprendido entre el 2010 al 2017.

3.3. Variable(s)

Una variable es toda propiedad que fluctúa en su comportamiento y cuya variación es idóneo para ser medido u observado (Buendía et al., 2001). En el presente trabajo nuestra variable

de estudio es la caracterización diagnóstica de pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 – 2017.

3.3.1. Caracterización diagnóstica

Es la descripción de las condiciones particulares de una determinada entidad respecto del resto (en el estudio, las características diagnósticas de pacientes con LPA). Esto mediante instrumentos diagnósticos que buscan distinguir o identificar una determinada enfermedad a partir del análisis e interpretación de datos obtenidos que tiene por finalidad determinar la condición-estudio (Gallo et al., 2014). Dicha caracterización tiene diversas dimensiones de estudio, desde la dimensión citomorfológica hasta la dimensión molecular.

- Operacionalización de la variable estudio:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	VARIABLES INTERVINIENTES	INDICADORES	ESCALA
CARACTERIZACIÓN DIAGNÓSTICA	Es el conjunto de características que describen una determinada condición patológica en base a los diferentes estudios diagnósticos que participan en dicha condición de la enfermedad.	La variable estudio se obtendrá en base a los resultados obtenidos de los diferentes estudios diagnósticos requeribles para caracterizar la condición patológica en cuestión	INMUNOFENOTÍPICA	Marcadores CD (cluster's of differentiation, por sus siglas en inglés)	Resultado de estudio inmunofenotípico por citometría de flujo en la historia clínica	Positivo Negativo
			CITOGENÉTICA	Translocación (t) Delección (del) Inserción (ins) Inversión (inv) Anillo (r) Duplicación (dup) Monosomía Trisomía	Resultado de estudio citogenético por cariotipo en la historia clínica	Presencia Ausencia
			MOLECULAR	Isotipo L (Long) o bcr1 Isotipo V (Variable) o bcr2 Isotipo S (Short) o bcr3	Resultado de la expresión del transcripto de fusión PML/RAR α por RT-PCR en la historia clínica	Presencia Ausencia

A continuación, revisaremos aquellas dimensiones que se tomarán en el presente trabajo:

3.3.1.1. Dimensión citogenética. Es una subvariable de la caracterización diagnóstica de la LPA que detalla las características a nivel citogenético (hallazgos de alteraciones numéricas o

estructurales de los cromosomas), su comportamiento y como está influye en el diagnóstico y manejo de la LPA (Cheriyedath, 2019).

VARIABLES (INTERVINIENTES)	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA
ALTERACIONES ESTRUCTURALES			
Translocación (t)	Movimiento de un segmento cromosómico hacia un cromosoma no homólogo u a otra región del mismo cromosoma	Citogenética convencional en HC	Presencia/Ausencia
Delección (del)	Pérdida de un fragmento de un cromosoma parcial o total	Citogenética convencional en HC	Presencia/Ausencia
Inserción (ins)	Segmento intersticial de un cromosoma se elimina y se transfiere a una nueva posición en algún otro cromosoma, u ocasionalmente, en su homólogo, o incluso en otro lugar dentro del mismo cromosoma	Citogenética convencional en HC	Presencia/Ausencia
Inversión (inv)	Parte de un cromosoma se fragmenta en dos puntos y el segmento intermedio gira al revés y luego vuelve a unirse	Citogenética convencional en HC	Presencia/Ausencia

Anillo (r)	Implica la eliminación (a menudo pequeña) de los extremos de ambos brazos (incluidos los telómeros) y la reincorporación del segmento mediano a sí mismo en una estructura circular	Citogenética convencional en HC	Presencia/Ausencia
Duplicación (dup)	Repetición de un segmento de material genético	Citogenética convencional en HC	Presencia/Ausencia
ALTERACIONES NUMÉRICAS			
Monosomía	Pérdida de un cromosoma de un par homólogo	Citogenética convencional en HC	Presencia/Ausencia
Trisomía	Adición de un cromosoma que da como resultado tres cromosomas homólogos	Citogenética convencional en HC	Presencia/Ausencia

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

3.3.1.2. Dimensión inmunofenotípica (marcadores CD, cluster's of differentiation, siglas en inglés). Es una subvariable de la caracterización diagnóstica de la LPA que detalla las características a nivel inmunofenotípico a partir de la detección de determinados marcadores (antígenos) de superficie de las células sanguíneas y así determinar su estadio de maduración, proliferación, activación, comportamiento, y como está influye en el diagnóstico y manejo de la LPA (Pino et al., 2014).

VARIABLES (INTERVINIENTES)	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA
CD38	Antígeno de las CPH	Citometría de flujo en HC	Positivo/ Negativo
CD34	Antígeno de las CPH, endoteliales	Citometría de flujo en HC	Positivo/ Negativo
CD45	Antígeno común leucocitario	Citometría de flujo en HC	Positivo/ Negativo
CD2	Antígeno de superficie de linaje T, B, NK, monocito	Citometría de flujo en HC	Positivo/ Negativo
CD4	Antígeno de linaje T, granulocítica, monocito/macrófago	Citometría de flujo en HC	Positivo/ Negativo
CD3	Antígeno de linaje T	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD7	Antígeno de transmembrana de CPH, T, NK	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD9	Antígeno de superf. de CPH, T, NK, plaquetas, endotelial, epitelial, granulocito, macrófago	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD11b	Antígeno de T, B, NK, dendrítica, monocito/macrófago	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo

CD11c	Antígeno de T, B, NK, dendrítica, monocito/macrófago, granulocítico	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD13	Antígeno de T, granulocito, monocito/macrófago, endotelial, epitelial, CPH	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD14	Antígeno de linaje mieloide, monocito/macrófago	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD15	Antígeno de adhesión cell de linaje mieloide	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD16	Antígeno de NK, T, dendrítica, granulocito, macrófago	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD19	Antígeno de linaje B, dendrítica, CPH	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD22	Antígeno de CPH, linaje B	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD33	Antígeno de CPH, granulocito, monocito/macrófago, dendrítica	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD56	Antígeno de linaje T, NK	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo

CD64	Antígeno expresado en dendrítica, monocito/macrófago	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD68	Antígeno de linaje monocítico, dendrítica	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD71	Antígeno de CPH y endotelial	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD79a	Antígeno de linaje B	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
CD117	Antígeno de CPH	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
HLA-DR	Antígeno MHC de clase II	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo
MPO (mieloperoxidasa)	Antígeno en linaje mieloide (línea granulocítica, monocitos)	Citometría de flujo en HC	Positivo/Negativo

Nota. **HC:** Historia clínica, **CD:** Cluster differentiation.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

3.3.1.3. Dimensión molecular. Es una subvariable de la caracterización diagnóstica de la LPA que detalla las características a nivel molecular del gen de fusión PML-RAR, de ella según el punto de corte del gen PML del cromosoma 15 surgirán 3 subtipos moleculares: a nivel del intrón 6 será la isoforma L (*Long*) o bc1, en el exón 6 será la isoforma V (*Variable*) o bcr2, y si surge en el intrón 3 la isoforma S (*Short*) o bcr3 (Liquori et al., 2020).

VARIABLES (INTERVINIENTES)	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA
Isotipo L (<i>Long</i>) o bcr1	Subtipo molecular producto de la ruptura del intrón 6 del gen PML	Expresión del transcripto de fusión PML/RAR α bcr1 por RT-PCR	Presencia/Ausencia
Isotipo V (<i>Variable</i>) o bcr2	Subtipo molecular producto de la ruptura del exón 6 del gen PML	Expresión del transcripto de fusión PML/RAR α bcr1 por RT-PCR	Presencia/Ausencia
Isotipo S (<i>Short</i>) o bcr3	Subtipo molecular producto de la ruptura del intrón 3 del gen PML	Expresión del transcripto de fusión PML/RAR α bcr1 por RT-PCR	Presencia/Ausencia

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

3.4. Población y muestra

3.4.1. Población

Según López (2008) una población es el conjunto de individuos u objetos que son sujetos de ser conocidos y, por consiguiente, medidos dentro de una investigación. En el presente trabajo la población a estudiar fueron los registros de historias clínicas (H.C.) de todos los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA), durante el período 2010 – 2017 que fue de un total de 832 casos registrados.

3.4.2. Muestra

López (2008) señala que la muestra es el subconjunto referencial que se toma de la población o universo estudio donde se llevará a cabo la investigación. En el presente trabajo nuestra muestra fueron los resultados diagnósticos (incluidos en el registro de la historia clínica) de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA), durante el período 2010 – 2017 que fue de un total de 229 casos registrados. Por lo tanto, es una muestra no probabilística por conveniencia.

3.4.3. Criterios de selección

3.4.3.1. Criterios de inclusión. Registro de historias clínicas de pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) que tengan las siguientes características:

- Diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA), sea de *novο* o secundario.
- Con resultado de estudio citogenético en médula ósea al ingreso.
- Con resultado de estudio molecular en médula ósea al ingreso.
- Con resultado de estudio de inmunofenotipo en médula ósea al ingreso.
- Admitidos en el INEN durante el período 2010 - 2017.
- Registro de pacientes que no hayan recibido tratamiento quimio/radioterapéutico.

3.4.3.2 Criterios de exclusión. Registro de historias clínicas de pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN):

- Registro de pacientes con otras LMA no LPA.

- Registro de pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA) sin resultado de estudio inmunofenotípico, citogenético y/o molecular no informativo.
- Registro de pacientes que sí recibieron tratamiento quimio/radioterapéutico dentro o fuera de la institución.

3.5. Instrumento

Se utilizó fichas de recolección de datos establecidos que permitieron facilitar y estratificar de manera concisa y precisa la información de utilidad para este trabajo. La esquematización de las fichas de datos se basará en los criterios de selección ya descritos y en los ítems de referencia de las diversas metodologías usadas para ambos estudios. (Ver Anexo N°1).

Además, se contó con las plantillas del programa Microsoft Excel v.2010 para su posterior análisis.

3.6. Procedimientos

Una vez aprobado el estudio por el Comité de Investigación del INEN, se procedió a la solicitud de revisión de historias clínicas a la Unidad de Trámite Documentario y Archivo Central del INEN en la que nos proporcionarán la cantidad de historias clínicas que contienen la información relevante - ajustándose a los criterios de selección ya citados previamente - para dicho estudio, en este estudio del período 2010 al 2017. Esta obtención de la información será mediada por una ficha de recolección de datos expresado en el Anexo N°1 (pág. 94). Posteriormente, estos datos serán extrapolados a una plantilla de Microsoft Excel v.2019 en la que se ordenará la información para su posterior análisis y descripción con tablas estadísticas.

3.7. Análisis de datos

Para estimar la frecuencia de los diversos marcadores de inmunofenotipo y las diferentes alteraciones citogenéticas, tanto numéricas como estructurales se hizo uso del programa Microsoft Excel v. 2010. Los resultados fueron expresados en tablas y diagramas de estadística descriptiva para facilitar el análisis e interpretación de los datos en estudio.

3.8. Consideraciones éticas

Al ser un estudio de carácter retrospectivo la investigación a tratar no considera necesaria la aplicación de un consentimiento informado. La confidencialidad de los datos proporcionados de las historias clínicas será reservada y se utilizará una codificación interna que permita manejar la información garantizando la protección de la información obtenida.

Cabe resaltar que para el uso de la información expresada en las historias clínicas será necesario la aprobación del estudio por el Comité de Investigación del INEN y posterior autorización del Área de Archivos del INEN (ver Anexo N°2 pág.96).

A su vez declaró no tener ningún conflicto de interés que pueda enmascarar o condicionar, de forma directa o indirecta, la elaboración y resultados de este proyecto.

IV. RESULTADOS

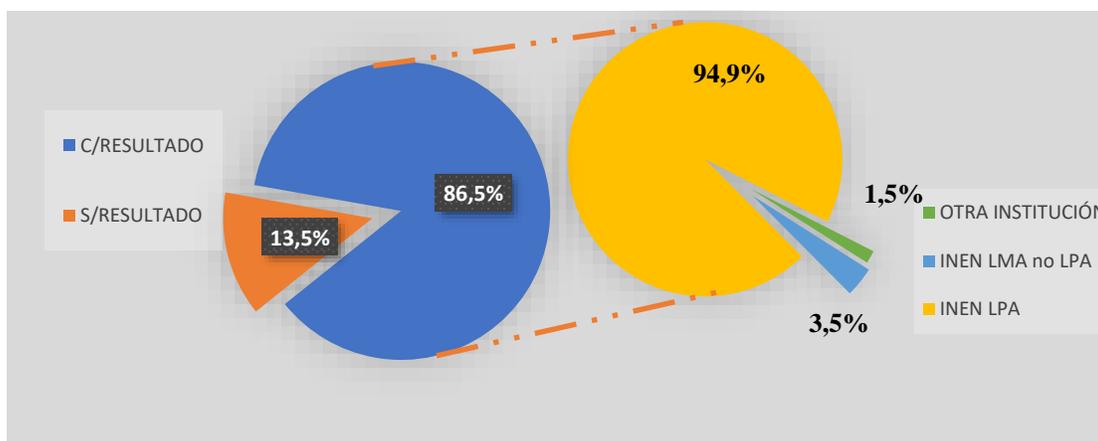
Se revisó un total de 229 historias clínicas (H.C.) procedente del Área de Archivos del INEN de pacientes con diagnóstico de LPA dentro del período 2010 – 2017, se encontraron los siguientes resultados:

4.1. Características inmunofenotípicas

De un total de 229 casos en el presente trabajo, el estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo (CF) se reportó en 198 casos (86,5%), de los cuales 03 casos (1,5%) fueron procedentes de otra institución, 7 casos (3,5%) presentaron diagnóstico de LMA no LPA y sólo el 94,9% (188/198) presentaron diagnóstico inmunofenotípico de LPA en nuestra institución (Ver Figura 1):

Figura 1

Frecuencia de casos de LPA con estudio inmunofenotipo por citometría de flujo



Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Del 94,9% (188/198) de los casos con LPA se caracterizó la frecuencia de expresión de diferentes marcadores CD (*Cluster Differentiation*, por sus siglas en inglés) para el fenotipo estudio. A continuación, revisaremos la expresión de estos marcadores en nuestro estudio:

4.1.1. Marcadores de inmadurez

Dentro del grupo de marcadores de inmadurez celular se encontró que el marcador pan leucocitario CD45 era el más frecuente en nuestra muestra con un porcentaje de 94,7% (178/188) de los casos, seguido de CD117, HLA-DR, CD34, CD38 con un 92.6%, 31.4%, 29.3% y 25.5%, respectivamente. La expresión de CD123 fue encontrada sólo en 09 (4.8%) casos (ver Tabla 1):

Tabla 1

Distribución de la frecuencia de marcadores CD de inmadurez

MARCADORES DE INMADUREZ						
	CD45	HLA-DR	CD117	CD38	CD123	CD34
Presenta	178 (94.7%)	59 (31.4%)	174 (92.6%)	48 (25.5%)	09 (4.8%)	55 (29.3%)
No presenta	11 (5.9%)	129 (68.6%)	14 (7.4%)	140 (74.5%)	179 (95.2%)	133 (70.7%)

Nota. Estos datos se tomaron a partir de los 188 (94,9%) casos de LPA con estudio inmunofenotípico.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

4.1.2. Marcadores de linaje mieloides

En lo que respecta a los marcadores de linaje mieloides se ha evidenciado que el marcador CD13 expresó en casi todos los casos de LPA con un porcentaje de expresión de 99,5% (187/188), seguido del marcador CD33, CD15 y MPO con 91,5%, 75,5% y 82,4%, respectivamente. El marcador CD71 solo se expresó en un 18,6% (35/188) de los casos reportados con diagnóstico de LPA (ver la Tabla 2):

Tabla 2

Distribución de la frecuencia de marcadores CD de linaje mieloides

MARCADORES DE LINAJE MIELOIDE					
	CD13	CD15	CD33	MPO	CD71
Presenta	187 (99.5%)	142 (75.5%)	172 (91.5%)	155 (82.4%)	35 (18.6%)
No presenta	01 (0.5%)	46 (24.5%)	16 (8.5%)	33 (17.6%)	153 (81.4%)

Nota. Estos datos se tomaron a partir de los 188 (94,9%) casos de LPA con estudio inmunofenotípico.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

4.1.3. Marcadores mielomonocítico

La expresión de los marcadores de linaje mielomonocítico se expresaron solo en algunos casos, dentro de los cuales, el que más se expresó en el 31,4% (59/188) de los casos fue el marcador CD64, seguido del CD11b con 27,7% y en menor proporción el CD36 con un 1,1% (02/188). Estuvo ausente la expresión del marcador CD11c (ver Tabla 3).

Tabla 3*Distribución de la frecuencia de marcadores mielomonocítico*

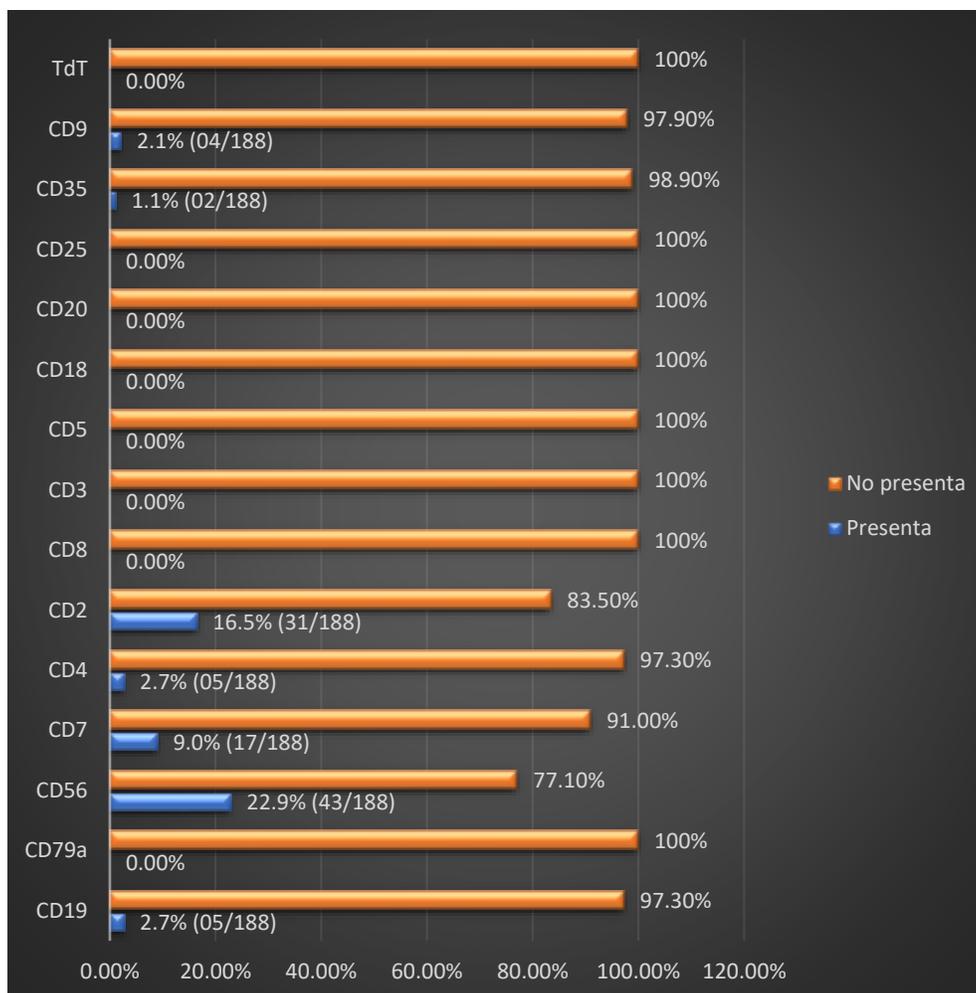
MARCADORES MIELOMONOCÍTICOS					
	CD11b	CD14	CD64	CD11c	CD36
Presenta	52 (27.7%)	12 (6.4%)	59 (31.4%)	00 (0.0%)	02 (1.1%)
No presenta	136 (72.4%)	176 (93.6%)	129 (68.6%)	188 (100%)	186 (98.9%)

Nota. Estos datos se tomaron a partir de los 188 (94,9%) casos de LPA con estudio inmunofenotípico.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

4.1.4. Marcadores de linaje linfoide (marcadores aberrantes)

De los marcadores de linaje linfoide casi la mitad de los casos presentaron al menos un marcador en su perfil inmunofenotípico. Dentro de este conjunto de marcadores, los que más expresaron fueron el antígeno CD56 y el CD2 con porcentajes de 22.9% (43/188) y 16.5% (31/188), respectivamente y en menor proporción CD19, CD7, CD4, CD35 y CD9 con 2.7%, 9.0%, 2.7%, 1.1% y 2.1%, respectivamente (para mayores detalles visualizar Tabla 4):

Tabla 4*Distribución de marcadores CD de linaje linfoide*

Nota. Estos datos se tomaron a partir de los 188 (94,9%) casos de LPA con estudio inmunofenotípico.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

4.1.5. Otros marcadores

Otros marcadores que se usaron en el estudio de inmunofenotipo de los casos de LPA fueron el CD203 asociado a activación basofílica (componente basofílico en el estudio citomorfológico) del cual se expresó en un 17.0% (32/188) y en menor proporción los marcadores de maduración tardía mieloide CD10 y CD16 con un porcentaje de 1.1% (02/188) y 2.7% (05/188), respectivamente (ver Tabla 5):

Tabla 5

Distribución de otros marcadores de CD en casos de LPA

OTROS MARCADORES						
	CD16	CD10	CD42a/CD61	CD42b	CD105	CD203
Presenta	02 (1.1%)	05 (2.7%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)	32 (17.0%)
No presenta	186 (98.9%)	183 (97.3%)	188 (100%)	188 (100%)	188 (100%)	156 (83.0%)

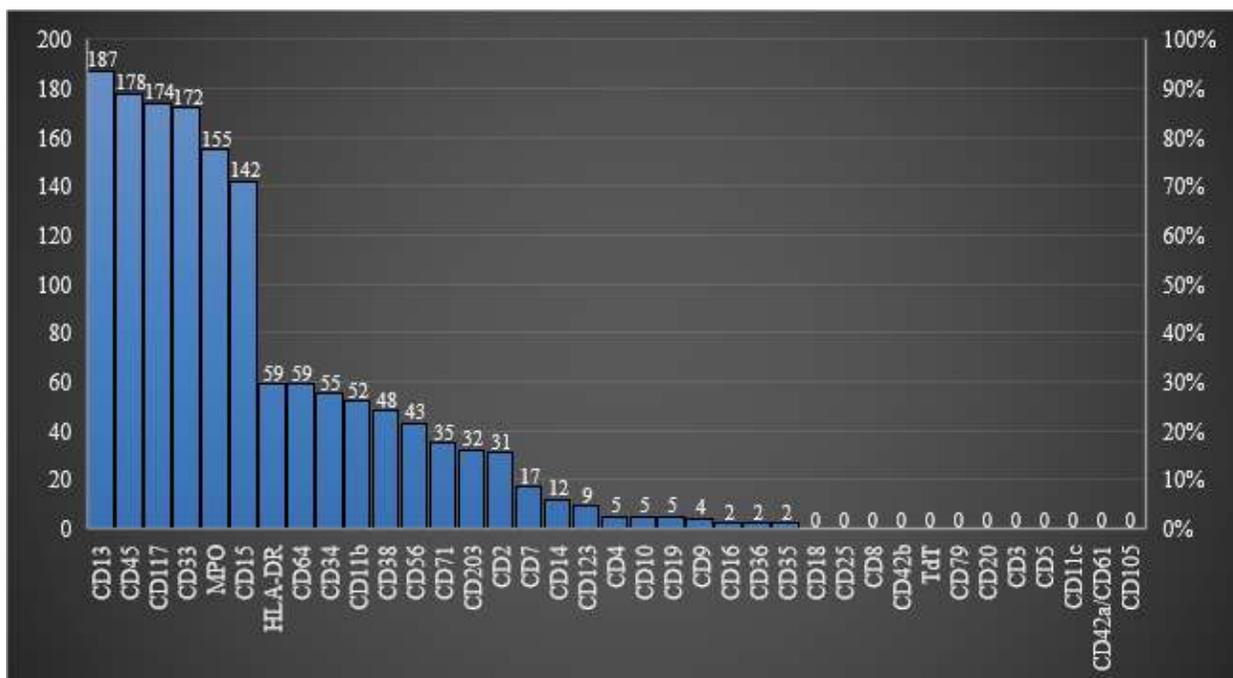
Nota. Estos datos se tomaron a partir de los 188 (94,9%) casos de LPA con estudio inmunofenotípico.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

A continuación, se muestra una gráfica de la distribución de frecuencia de los distintos marcadores de CD encontrados en los casos diagnosticados con LPA entre el período 2010 – 2017 (ver Figura 2):

Figura 2

Distribución de marcadores de inmunofenotipo de pacientes con LPA



Nota. Estos datos se tomaron a partir de los 188 (94,9%) casos de LPA con estudio inmunofenotípico.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Del total de 229 casos que se estudió, el 82.1% (188/229) presentaron un perfil inmunológico sugestivo de LPA. De esos 188 casos, sólo 136 (72.3%) casos presentaron, además del estudio inmunofenotípico, resultado molecular por RT-PCR para la detección del gen de fusión PML-RARA. El resto, 27.7% (52/188) presentaron sólo resultado de CF mas no de RT-PCR. Se comparó el perfil inmunofenotípico en relación al tipo de isoforma que puede derivar el gen de

fusión PML-RARA. Del cual, el 58.1% (79/136) de casos con ambos estudios presentaron la isoforma bcr-1, 7.4% (10/136) con la isoforma bcr-2 y con el 33.1% (45/136) con la isoforma bcr-3 del gen de fusión PML-RARA. Sólo 02 (1.5%) casos en la que se le realizó el estudio molecular presentaron un tipo de isoforma no identificada por la literatura. A continuación, se mostrará el perfil inmunológico asociado al tipo de isoforma del gen PML-RARA en nuestro trabajo (véase Tabla 6):

Tabla 6

Perfil inmunofenotípico de las diferentes isoformas del gen fusión PML-RARa

Marcadores CD	BCR1 (n= 79)		BCR2 (n= 10)		BCR3 (n= 45)	
	(n° casos)	(%)	(n° casos)	(%)	(n° casos)	(%)
CD45	75	94.9	10	100	43	95.6
HLA-DR	32	40.5	04	40	08	17.8
CD117	76	96.2	10	100	43	95.6
CD38	25	31.6	01	10	11	24.4
CD123	03	3.8	00	0.0	03	6.7
CD34	16	20.2	02	20	18	40.0
CD13	79	100	10	100	45	100
CD15	58	73.4	09	90	34	75.6
CD33	70	88.6	10	100	43	95.6
MPO	66	83.5	10	100	39	86.7
CD71	15	19.0	02	20	04	8.9
CD11b	21	26.6	02	20	13	28.9
CD14	04	5.1	00	0.0	05	11.1
CD64	25	31.6	04	40	10	22.2
CD36	01	1.3	00	0.0	00	0.0

CD19	03	3.8	01	10	00	0.0
CD56	17	21.5	04	40	15	33.3
CD7	06	7.6	00	0.0	09	20.0
CD2	07	8.9	00	0.0	13	28.9
CD4	00	0.0	00	0.0	01	2.2
CD9	02	2.5	01	10	01	2.2
CD35	00	0.0	00	0.0	01	2.2
CD16	01	1.3	00	0.0	01	2.2
CD10	02	2.5	00	0.0	00	0.0
CD203	16	20.2	01	10	08	17.8
Otros (*)	00	0.0	00	0.0	00	0.0

(*): Negativo para otros marcadores de linaje mieloide y linfoide.

Nota. Estos datos se tomaron a partir de los 136 (72,3%) casos de LPA con estudio inmunofenotípico + estudio molecular por RT-PCR, de los cuales: 79(58,1%) casos fueron bcr1, 10(7.4%) casos bcr2 y 45(33.1%) casos bcr3.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

También se comparó el tipo morfológicos en relación con el perfil inmunofenotípico, el cual de los 188 casos sugestivos de LPA por CF, 84.6% (159/188) presentaron ambos resultados, tanto a nivel morfológico como inmunológico. El resto, 15.4% (29/188) sólo evidenció en su revisión resultado de inmunofenotipo. De los 159 casos con ambos estudios, 69.8% (111/159) de los casos presentó una morfología hipergranular (M3), expresándose en el 100% (111/111) de los casos el marcador mieloide CD13, seguido en segundo lugar el marcador panleucocitario CD45 con un 94.6% (105/111), expresión de CD117, CD33, MPO y CD15 como los más frecuentes con una expresión del 91.9%, 90.9%, 85.6% y 91.1%, respectivamente.

Además, se contrastó el perfil inmunológico con la variante hipogranular (M3v) de la LPA en donde también, se expresó en mayor proporción el marcador CD13 con un 97,9% (47/48) de los casos. CD45 y CD33 presentaron la misma expresión con un 91.7% (44/48) en cada uno, seguido de los marcadores CD117, MPO, CD15 con un 89.6%, 77.1% y 70.8%, respectivamente. Adicionalmente a ello, la expresión de CD34 con un 47.9% y CD2 con un 33.3% se vio incrementado esta variante hipogranular en contraste con la variante hipergranular que expresaron para esos marcadores un 22.5% y 8.1%, respectivamente (Véase para mayor detalle la Tabla 7).

Tabla 7

Expresión de los marcadores inmunofenotípicos de los diferentes tipos morfológicos de la LPA

Marcadores CD	Hipergranular (n= 111)		Hipogranular (n= 48)	
	(n° casos)	(%)	(n° casos)	(%)
	CD45	105	94.6	44
HLA-DR	31	27.9	14	29.2
CD117	102	91.9	43	89.6
CD38	27	24.3	14	29.2
CD123	03	2.7	04	8.3
CD34	25	22.5	23	47.9
CD13	111	100	47	97.9
CD15	90	81.1	34	70.8
CD33	101	91.0	44	91.7
MPO	95	85.6	37	77.1
CD71	21	18.9	12	25.0
CD11b	31	27.9	16	33.3
CD14	04	3.6	07	14.6

CD64	29	26.1	16	33.3
CD36	02	1.8	00	0.0
CD19	03	2.7	02	4.2
CD56	24	21.6	11	22.9
CD7	06	5.4	10	20.8
CD4	00	0.0	04	8.3
CD2	09	8.1	16	33.3
CD35	01	0.9	01	2.1
CD9	01	0.9	02	4.2
CD16	01	0.9	01	2.1
CD10	02	1.8	01	2.1
CD203	23	20.7	05	10.4
Otros (*)	00	0.0	00	0.0

(*): Negativo para otros marcadores de linaje mieloide y linfoide.

Nota. Estos datos se tomaron a partir de los 159 (84.6%) casos de LPA con estudio inmunofenotípico + estudio morfológico en médula ósea. El 69.8% (111/159) de los casos eran morfología hipergranular y sólo el 30.2% (48/159) morfología hipogranular (M3v).

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

4.2. Características citogenéticas

De los 229 pacientes admitidos durante el período 2010 – 2017 con diagnóstico de LPA, sólo el 72.5% (166/229) de las muestras fueron cultivadas y procesadas para el estudio cromosómico por citogenética convencional. El resto, 27.5% (63/229) no se le realizó en el laboratorio estudio alguno. De los 166 casos cuyas muestras fueron cultivadas, el 34.3% (57/166) no presentaron un crecimiento óptimo y/o presentaron un índice mitótico bajo con metafases de

baja calidad y mala morfología para su análisis. Sólo el 65.7% (109/166) presentaron metafases de buena calidad para ser analizadas en el estudio (véase Tabla 8).

Tabla 8

Resultado de los cultivos celulares en el laboratorio de citogenética de casos con LPA

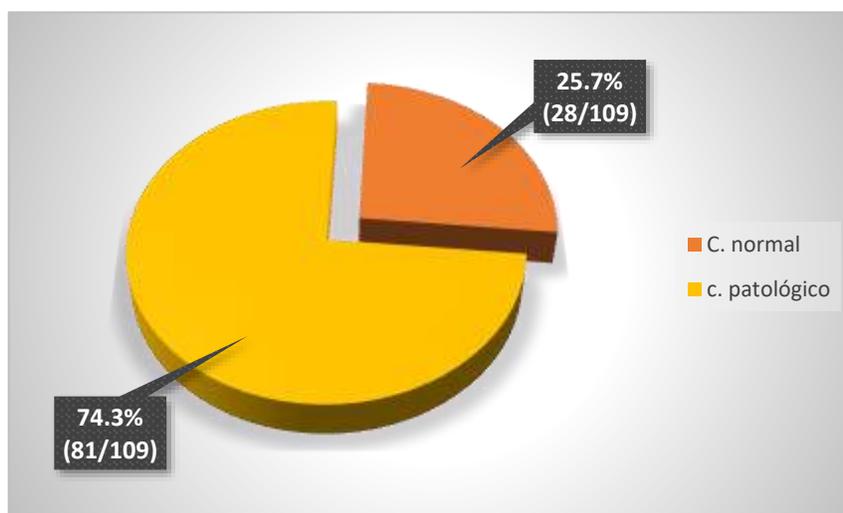
	n° casos	Porcentaje (%)
Cariotipo analizable	109	47.6
Metafases con cromosomas de mala morfología	51	22.3
No crecimiento	06	2.6
Sin resultado	63	27.5
Total	229	100

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

De los 109 casos con metafases analizables, el 25.7% (28/109) presentaron un cariotipo normal al momento del análisis y cerca del 74.3% (81/109) presentaron un cariotipo patológico (véase Figura 3). De los 81 casos anormales, 49.5% (54/109) presentaba sólo la t(15;17); el 19.3% presentaba a parte de la t(15;17), otras alteraciones citogenéticas adicionales (ACA); 02 casos (1.8%) presentaron el cariotipo complejo de la variante de la t(15;17); y adicionalmente, 04 casos (3.7%) presentaron alteraciones citogenéticas diferentes a la t(15;17) (ver con mayor detalle Tablas 9 y 10).

Figura 3

Distribución de los casos con estudio citogenético en pacientes con LPA



Nota. Estos datos se tomaron de los 109 (47.6%) casos que presentaron metafases analizables en el estudio citogenético en pacientes con LPA.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Tabla 9

Distribución del estudio citogenético en pacientes con LPA

	n° casos	Porcentaje (%)
t(15;17) aislada	54	49.5
t(15;17) + ACA(*)	21	19.3
Variante compleja de la t(15;17)	02	1.8
Alteraciones cromosómicas diferentes a la t(15;17)	04	3.7
Cariotipo normal	28	25.7
Total	109	100

(*): ACA: alteraciones citogenéticas adicionales.

Nota. Estos datos se tomaron de los 109 (47.6%) casos que presentaron metafases analizables en el estudio citogenético en pacientes con LPA.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Tabla 10

Distribución detallada de los hallazgos de pacientes con la t(15;17) presente en el estudio

Pacientes con t(15;17) de la LPA	n° casos	Porcentaje (%)
t(15;17) aislada	54	70.1
Variante compleja de la t(15;17)	02	2.6
t(15;17) + ACA		
t(15;17) con alteraciones estructurales	08	10.4
t(15;17) con alteraciones numéricas	11	14.3
t(15;17) con ambas alteraciones	02	2.6
Total	77	100

Nota. Estos datos se tomaron de aquellos casos que presentaron t(15;17) en su cariotipo.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

También, se relacionó la presencia de la t(15;17) con las variables sexo y edad, donde el mayor porcentaje de pacientes con t(15;17) fue en mujeres con un 53.2% (41/77) respecto de los hombres con un 46.8% (36/77) (véase Tabla 11). A nivel etario, se evidenció el mayor porcentaje

de expresión de la presencia de la t(15;17) entre las edades comprendidas entre 21 a 40 años con un total de 39 casos (50.6%) (Para mayor detalle visualizar Tabla 12).

Tabla 11

Frecuencia de la t(15;17) según sexo

Sexo	n° casos	Porcentaje (%)
Varones	36	46.8
Mujeres	41	53.2
Total	77	100

Nota. Estos datos se tomaron de aquellos casos que presentaron t(15;17) en su cariotipo.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Tabla 12

Frecuencia de la t(15;17) según grupo etario

Rango de edades (años)	n° casos	Porcentaje (%)
0 – 5	03	3.9
6 – 10	03	3.9
11 – 20	12	15.6
21 – 40	39	50.6
41 – 60	16	20.8
61 – 75	04	5.2
>75	00	0.0
Total	77	100

Nota. Estos datos se tomaron de aquellos casos que presentaron t(15;17) en su cariotipo.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Como se muestra en la Tabla 13, 54 (70.1%) casos presentaron sólo la presencia de la $t(15;17)$ en sus metafases. Adicionalmente a ello, se evidenció en 02 de los casos la presencia de polimorfismo a nivel de los brazos largos de los cromosomas $Yqh+$ y $16qh+$.

Tabla 13

Descripción del cariotipo de los 54 pacientes con $t(15;17)$ aislada

#	Pacientes con $t(15;17)$ aislada
1	46,XY,t(15;17)(q22;q21)/46, XY
2	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
3	46,XX,t(15;17)(q22;q21)
4	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
5	46,XY,t(15;17)(q22;q21)
6	46,XX,t(15;17)(q25;q23)
7	46,XX,t(15;17)(q24.1;q21.1)/46,XX
8	46,XX,t(15;17)(q24.1;q21.1)/46,XX
9	46,XX,t(15;17)(q24.1;q21.1)
10	46,XYqh+,t(15;17)(q22;q12)
11	46,XX,t(15;17)(q24.1;q21.1)
12	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
13	46,XX,t(15;17)(q22;q21.2)
14	46,XX,t(15;17)(q22;q21)
15	46,XY,t(15;17)(q22;q21)/46,XY
16	46,XX,t(15;17)(q22;q21)
17	46,XX,t(15;17)(q22;q12)
18	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
19	46,XY,t(15;17)(q22;q21)

20	46,XX,t(15;17)(q24;q21)/46,XX
21	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
22	46,XX,t(15;17)(q22;q11)/46,XX
23	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
24	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
25	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
26	46,XY,t(15;17)(q24;q22)
27	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
28	46,XX,t(15;17)(q24;q21)/46,XY
29	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
30	46,XX,t(15;17)(q24;q21)/46,XX
31	46,XY,t(15;17)(q24;q21)/46,XY
32	46,XX,t(15;17)(q24;q21)/46,XX
33	46,XY,t(15;17)(q24;q21)/46,XY
34	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
35	46,XX,t(15;17)(q24;q21)/46,XX
36	46,XX,t(15;17)(q22;q12)/46,XX
37	46,XX,t(15;17)(q24;q21)/46,XX
38	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
39	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
40	46,XX,t(15;17)(q24;q21)/46,XX
41	46,XY,t(15;17)(q24;q21)/46,XY
42	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
43	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
44	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
45	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
46	46,XY,t(15;17)(q24;q21)/46,XY
47	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
48	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
49	46,XX,t(15;17)(q24;q21)/46,XX

50	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
51	46,XY,t(15;17)(q24;q21),16qh+/46,XY,16qh+
52	46,XY,t(15;17)(q24;q21)/46,XY
53	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
54	46,XX,t(15;17)(q24;q21)

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Dos casos presentaron la variante compleja de la t(15;17), uno de ellos comprometió al cromosoma 5p14, mientras que el otro caso comprometió al cromosoma 4q21 y a su vez la pérdida del cromosoma sexual Y que es poco frecuente en este tipo de leucemias (ver Tabla 14):

Tabla 14

Cariotipos de paciente con variante compleja de la t(15;17)

#	Pacientes con t(15;17) variante compleja
1	46,XY,t(5;15;17)(?p14;q24;?q21)
2	45,X,-Y,t(4;15;17)(q21;q22;q21)/46,XY

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Alrededor del 27.3% (21/77) de los pacientes presentaron además de la t(15;17), alteraciones citogenéticas adicionales (ACA), tanto a nivel numérico como estructural. Dentro de las ACA que acompañan a la t(15;17), en nuestro estudio, la trisomía del cromosoma 8 fue la alteración numérica más frecuente encontrada en los hallazgos citogenéticos con una expresión del 28.6% (06/21) de los casos seguido de la presencia de cromosomas marcadores en 23.8% (05/21) de los casos. A nivel estructural, la adición cromosómica (add) se evidenció como la alteración estructural más frecuente en este grupo de pacientes con un total de 06 (28.6%) casos,

que comprometió a varios cromosomas, tales como: add(7)(q32), add(7)(q36), add(11)(q23), add(6)(p25), add(22)(q23) y add(9)(q13). También, se presentó en menor proporción deleciones en 01 caso a nivel del cromosoma del(9)(q?), y en otro caso se evidenció en su cariotipo 3 deleciones juntas: del(7)(q32), del(9)(q21) y del(17)(p11.2). También hubo la presencia de monosomías de los cromosomas 5 y 6, trisomía del 9, hipodiploidías y hipertetraploidía (para mayor detalle visualizar Tabla 15):

Tabla 15

Pacientes con t(15;17) más ACA

	#	Descripción del cariotipo en paciente con t(15;17) más alteraciones citogenéticas secundarias
Alteraciones numéricas	1	49,XX,t(15;17)(q22;q11.2),16qh+,+mar1,+mar2.+mar3
	2	48,XX,t(15;17)(q22;q21),+8,+8/47,XX,t(15;17)(q22;q21),+8/46,XX
	3	47,XY,+8,t(15;17)(q21;q22)/48,XY,+8, t(15;17)(q21;q22),+ mar/46,XY
	4	47,XY,t(15;17)(q24;q21),+9/46,XY
	5	47,XX,+8,t(15;17)(q24;q21)
	6	47,XY,t(15;17)(q24;q21),+mar
	7	47,XX,+8,t(15;17)(q24;q21)
	8	46,XY,+8,t(15;17)(q24;q21)
	9	47,XY,+8,t(15;17)(q24;q21)/46, XY
	10	46,XY,t(15;17)(q22;q21)/hipodiploidía(44 ~ 45),XY,t(15;17)(q22;q21)
	11	hipertetraploidía(96~103)/46,XY,t(15;17)(q24.1;q21.1)/46,XY
Alteraciones estructurales	12	46,XX,t(15;17)(q24.1;q21.1),add(7)(q36)/46,XX
	13	46,XX,add(11)(q23),t(15;17)(q24;q21)
	14	46,XY,t(15;17)(q24;q21),add(6)(p25)
	15	46,XY,del(9)(q?),t(15;17)(q24;q21)
	16	46,XX,add(7)(q32),t(15;17)(q24;q21)
	17	46,XY,t(15;17)(q24;q21),add(22)(q13)/46, XY,t(15;17)(q24;q21)

	18	46,XX,del(7)(q32),del(9)(q21),t(15;17)(q24;q21),del(17)(p11.2)/46,XX
	19	46,XX,der(15)t(15;17)(q24;q21),ider(17)(q10)t(15;17)(q24;q21)/46,XX
Ambos	20	46,XYqh-,t(15;17)(q24;q21)/46,XYqh-, der(15)rob(14;15)(q10;q10),t(15;17)(q24;q21),der(17)t(15;17)(q24;q21),mar+
	21	46,XX,-5,- 6,t(15;17)(q24;q21),add(19)(q13),+mar1,+mar2/46,XX,t(15;17)(q24;q21)

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Solo el 3.7% (04/81) de los casos no presentaron la t(15;17) pero si otras alteraciones particulares, entre ellas 01 caso de inv(9)(p13;q13), 01 con hipodiploidía, 01 caso con trisomías de los cromosomas 6, 21 y 22, y un caso con deleciones que comprometían a los cromosomas 1 y 6, adicionalmente de cromosomas marcadores (véase Tabla 16):

Tabla 16

Descripción citogenética de alteraciones diferentes a la t(15;17)

#	Pacientes con otras alteraciones diferentes a la t(15;17)
1	hipodiploidía(33 ~ 40)/46,XY
2	49,XY,+6,+21,+22
3	46,XX,inv(9)(p13;q13)
4	47,XY,del(1)(q21),mar+/46,XY,del(1)(q21),del(6)(q23),del(8)(p21), -15, +mar/43,XY,del(1)(q21),-15,-17,-2

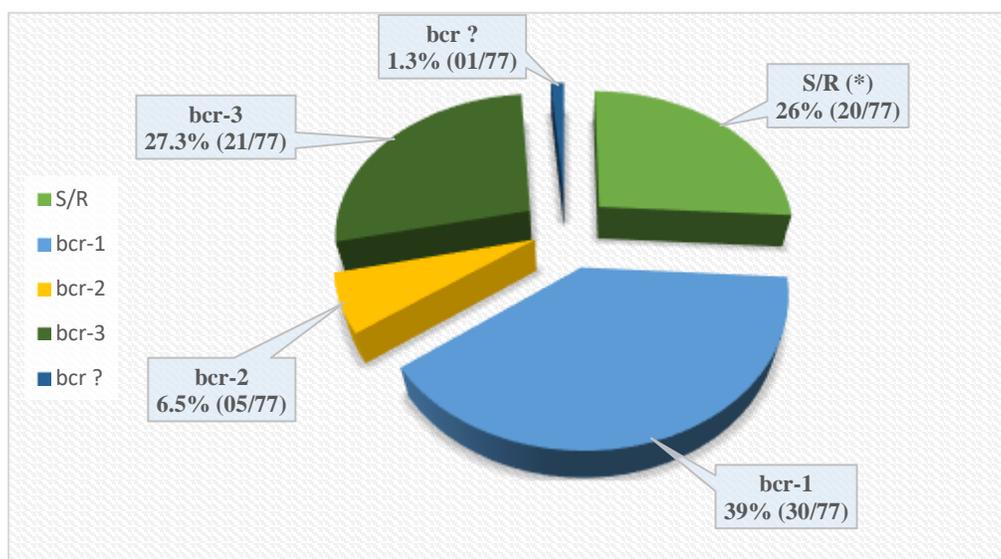
Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

La frecuencia de los subtipos moleculares del gen de fusión PML-RARA respecto de casos que presenten la t(15;17) es diversa, encontrándose en la mayoría de los casos, un 39.0% (30/77) la isoforma bcr-1, seguido en segundo lugar la isoforma bcr-3 con 21 casos (27.3%) y en menor

proporción la isoforma bcr-2 con sólo 05 (6.5%) de los casos. Sólo 01 (1.3%) caso presentó un transcripto no identificado dentro de los subtipos moleculares y en 20 (26.0%) pacientes no se le realizó estudio molecular (ver Figura 4). Esta frecuencia también se reproduce si sólo consideráramos la t(15;17) aislada, en la que la expresión del bcr-1 es mayor con un 46.3% (25/54), seguido de la isoforma bcr-3 y bcr-2 con 22.2% (12/54) y 5.6% (03/54), respectivamente. Caso inverso se dio, respecto de la expresión de los subtipos moleculares, en los casos de t(15;17) más ACA, donde fue más frecuente el isotipo bcr-3 con 42.9% (09/22), seguido de bcr-1 y bcr-2 con 14.3% (03/21) y 9.5% (02/21), respectivamente (véase Tabla 17):

Figura 4

Frecuencia de los subtipos moleculares del gen PML-RAR α en pacientes con t(15;17)



(*): Sin resultado molecular por RT-PCR.

Nota. Los resultados de estos datos se tomaron a partir del 70.6% (77/109) con t(15;17) de la LPA.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Tabla 17

Distribución de los subtipos moleculares en el estudio citogenético

	Sin resultado	Bcr-1	Bcr-2	Bcr-3
	n° casos	n° casos	n° casos	n° casos
t(15;17) aislada	13 (24.1%)	25 (46.3%)	03 (5.6%)	12 (22.2%)
Variante compleja de la t(15;17)	00 (0.0%)	02 (100%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)
t(15;17) + ACA	07 (33.3%)	03 (14.3%)	02 (9.5%)	09 (42.9%)
Otras alteraciones diferentes a t(15;17)	03 (75%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)	01 (25%)
Cariotipo normal	07 (25%)	12 (42.9%)	01 (3.6%)	07 (25%)

Nota. Estos datos se tomaron de los 109 (47.6%) casos que presentaron metafases analizables en el estudio citogenético en pacientes con LPA.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

4.3. Características moleculares

Dentro de los hallazgos a nivel molecular de este estudio, de los 229 casos analizados sólo el 64.2% (147/229) presentó resultado molecular de la detección del gen de fusión de la t(15;17) PML-RARA y sus subtipos moleculares por RT-PCR. El resto, 35.8% (82/229) no se le realizó el estudio (véase Tabla 18). Del total de casos estudiados, 85 casos (57.8%) expresaron el transcripto bcr-1 relacionado con la isoforma L (*long*), 12 casos (8.2%) con el transcripto bcr-2 relacionado con la isoforma V (*variable*), 47 casos (31.9%) con el transcripto bcr-3 ligado con la isoforma S (*short*) de la fusión génica PML-RARA. Sólo el 2.4% (03/147) presentaron, en un caso un

resultado positivo al gen quimérico PML-RARA por FISH y 02 casos expresaron el gen de fusión PML-RARA por RT-PCR, pero no se les asoció a un determinado subtipo molecular (véase Figura 5):

Tabla 18

Frecuencia de casos en el estudio molecular para el gen de fusión PML-RARA por RT-PCR

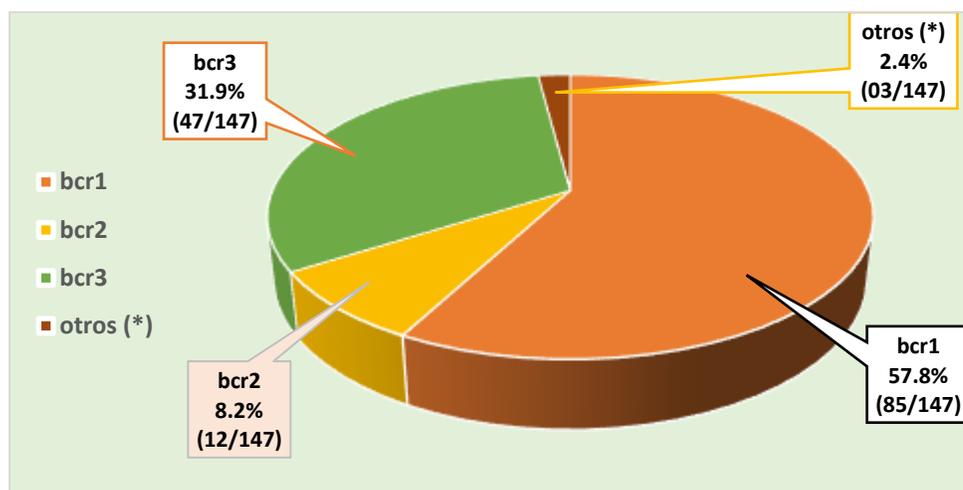
	Detección del gen fusión PML-RARA	Subtipo molecular (BCR)		
		BCR1 (Isoforma L)	BCR2 (Isoforma V)	BCR3 (Isoforma S)
Con resultado	147	85	12	47
Sin resultado	82			
Total	229			

Nota. Estos datos se tomaron a partir de los 147 (64.2%) casos de LPA con estudio molecular por RT-PCR en médula ósea.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Figura 5

Frecuencia de los subtipos moleculares del gen PML-RARA encontrados en nuestro estudio



(*): 02 casos presentaron un punto de ruptura del gen quimérico PML-RARA no descritos en la literatura. 01 casos se determinó la expresión del gen de fusión PML-RARA por FISH.

Nota. Estos datos se tomaron a partir de los 147 (64.2%) casos de LPA con estudio molecular por RT-PCR en médula ósea.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

Se relacionó los datos de los subtipos moleculares respecto de la edad y sexo. Se evidenció que el subtipo molecular bcr1 es más frecuente con una expresión del 34.7% (50/144) en varones a diferencia del 24.3% (35/144) en mujeres. Respecto al transcritto bcr3, este en comparación al anterior, presentó más casos en la población femenina (32.6%) respecto de la masculina (13.9%). El transcritto bcr2 para ambos sexos fue el mismo 4.1% (06/144). A nivel etario, el grupo de edad con mayores casos de transcritto bcr1 fue entre las edades comprendidas entre los 21 a 40 años con un total de 44 casos (30.6%) a diferencia del transcritto bcr3 donde hubo más casos entre las

edades comprendidas entre los 41 a 60 años con 16 casos (11.1%). En el transcripto bcr2 se evidenció en edades más temprana, entre los 11 a 20 años con 05 casos (3.5%) del total (para más detalle ver Tabla 19).

Tabla 19

Distribución por grupo etario y edad de los subtipos moleculares del gen de fusión PML-RAR α

Rango de Edad (años)	Subtipos moleculares gen PML-RAR α						Total
	Bcr1		Bcr2		Bcr3		
	(isoforma L)		(isoforma V)		(isoforma S)		
	M	F	M	F	M	F	
0-5	01 (0.7%)	03 (2.1%)	01 (0.7%)	00 (0.0%)	01 (0.7%)	00 (0.0%)	06
6-10	03 (2.1%)	01 (0.7%)	01 (0.7%)	00 (0.0%)	01 (0.7%)	03 (2.1%)	09
11-20	10 (6.9%)	07 (4.9%)	01 (0.7%)	04 (2.8%)	08 (5.6%)	07 (4.9%)	37
21-40	27 (18.8%)	17 (11.8%)	03 (2.1%)	01 (0.7%)	05 (3.5%)	05 (3.5%)	58
41-60	07 (4.9%)	07 (4.9%)	00 (0.0%)	01 (0.7%)	05 (3.5%)	11 (7.6%)	31
61-75	02 (1.4%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)	01 (0.7%)	03
>75	00 (0.0%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)	00 (0.0%)	00
Total	50	35	06	06	20	27	144 (*)

Nota. M= hombres; F= mujeres

(*): Los resultados de estos datos se tomaron a partir de los 144 (62.9%) casos que expresaron las isoformas bcr1, bcr2 y bcr3 del gen de fusión PML-RARA asociado a la t(15;17) de la LPA.

Fuente: Auditoría personal. Del Valle (2023).

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

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 letal. 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.

En el presente estudio se pudo determinar en cuanto a las dimensiones estudiadas en este trabajo, lo siguiente:

- **Características inmunofenotípicas:**

Dentro de los marcadores de inmadurez celular de nuestro estudio, el 94,7% (178/188) expresó el marcador pan leucocitario CD45 y en menor proporción el CD117, HLA-DR, CD34 y CD38 con unas expresiones de 92.6%, 31,4%, 29.3% y 25.5%, respectivamente. Estos datos coinciden con los estudios de Bhat al., 2018 donde la expresión de HLA-DR es de un 20% y CD34 en un 40%.

Respecto a los marcadores de linaje mieloide el CD13 es el que más se expresó en nuestro estudio (99.5% de los casos) similar a lo reportado por Fang et al., 2022 que se expresó en el 100% de sus casos. Con respecto a los demás marcadores, el 91,1% expresó el CD33, y también hubo la presencia de CD15 y de la MPO en un 75,5% y 82,4%, respectivamente. Tales datos difirieron un poco en respecto al estudio de Bhat et al, 2018 cuyas expresiones de CD33 y CD117 fueron más elevadas, igualmente en el estudio de Fang, et al., 2022 la expresión del CD117 estuvo presente

en la mayoría de los casos con un porcentaje de expresión del 97% de un total de 34 casos. Ahora bien, tales datos pueden hacernos inferir que al usar ambos investigadores una población pequeña respecta de la nuestra, hace que el porcentaje de expresión sea más marcada. En los estudios de Rahman et al., 2018 también se evidenció la misma reproducibilidad en la expresión como en nuestro estudio para dichos marcadores.

Ahora bien, en lo que respecta a los marcadores de linaje mielomonocítico, en nuestro trabajo sólo se expresó ciertos marcadores en algunos casos, como el CD64 con un 31.4% de expresión, mientras que Rahman et al., 2018 tuvo una expresión más marcada en su muestreo con un 70% de expresión de CD64 y Fang et al., 2022 con un 58% en el mismo marcador. También dentro del grupo de mencionados marcadores se expresaron en nuestro trabajo el CD11b con un 27.7% y CD36 con 1.1%.

El CD56 y CD2 que tienen relevancia pronóstica en los casos de LPA, expresaron para nuestro estudio en un 22.9% (43/188) y 16.5% (31/188), respectivamente. Fang et al., 2022 y Ferrara et al., 2000 también reportaron expresión del CD56 con un 12% y 15% respectivamente, teniendo una misma concordancia con nuestro estudio. El marcador CD56 tiene una relevancia pronóstica ya que es la responsable de la hiperleucocitosis marcada que se evidencia en los casos de LPA y de ocasionar una RC parcial conllevando a recaídas terapéuticas. En nuestro trabajo si hubo ligera expresión de marcadores de linaje B (CD19) y T (CD7 y CD3) que no hubo en los trabajos de Bhat et al., 2018 pero si en el de Fang et al, 2022 donde hubo una expresión del 62% (8/13) para el marcador CD7. Dichos marcadores de linaje linfoide (=aberrantes) generan mayor resistencia al tratamiento y valoración pronóstica poco favorable.

Dentro del conjunto de marcadores de linaje linfoide (=aberrantes), los que más expresaron fueron el antígeno CD56 (22.9%) CD2 (16.5%) y en menor proporción CD19 (2.7%), CD7 (9.0%), CD4 (2.7%), CD35 (1.1%) y CD9 (2.1%). De estos datos, el marcador CD56 que es de mal pronóstico y que se asocia a la variante M3v en el estudio de Ito et al, 2004 tuvo una expresión de 14% (4/28) de los casos, Murray et al, 1999 también encontró en > 20% de los casos con LPA con mayor frecuencia en pacientes con subtipo S (bcr3) del PML-RAR α . El CD56 se vincula a una tasa baja de RC y recidivas ya que suele haber resistencia al tratamiento. Respecto a la expresión de CD2 y CD4, Claxton et al, 1992 y Kaito et al, 2005, tuvieron una tasa de expresión variable, en el primer caso 33% y en el segundo 17,24% (05/29), respectivamente. CD2 está asociado a mayor tasa de mortalidad, leucocitosis y asociado a morfología hipogranular (M3v) y rearreglo PML-RAR α bcr3.

- **Características citogenéticas:**

El estudio citogenético es relevante para la detección diagnóstica como la estimación pronóstica de los pacientes con LPA, en nuestro estudio, de un total de 229 casos revisados sólo 81 casos (74.3%) presentaron un cariotipo patológico cuya distribución de los hallazgos encontrados fueron: 54 casos (49.5%) presentaron sólo t(15;17), o sea, casi la mitad de los casos reportados presentaron la t(15;17) aislada. Estos datos coinciden con los estudios de Chen et al, 2003 donde reporta resultados similares. Mientras que Mejía-Buriticá et al, 2022 encontró en su estudio cerca del 84,4% de casos, considerando que su población fue de 32 casos estudiados frente a los 229 del presente estudio. Además, se encontró en el estudio 02 casos (1.8%) de cariotipo complejo de la t(15;17) en la que se vio comprometidos los cromosomas 5p14 con pérdida del -Y, y del cromosoma 4q2, similar al de Cervera et al, 2010 con un 1% de los casos estudiados, pero donde se han visto comprometidos otro tipo de cromosomas. Igualmente, en los estudios de Zhang

et al, 2018 se evidenció en el cromosoma 6p21; también en el estudio de Lv et al, 2019 donde tiene la misma expresión de casos, pero con compromiso del 1q21 y así en más de un estudio. Eso refleja la heterogeneidad de las mutaciones que pueden generar dichos rearrreglos cromosómicos y que pueden impactar en el pronóstico y respuesta al tratamiento. Otro dato interesante que se obtuvo fue la presencia de 21 casos (27,3%) de t(15;17) con ACA similar a lo encontrado en Mejía-Buturicá et al, 2022 con un porcentaje de expresión del 28,1% de sus casos. De los 21 de la t(15;17) con ACA, la presencia de la trisomía 8 (+8) fue la más recurrente 28.6% (06/21) de los casos, dicha trisomía está asociada a SAT al momento del diagnóstico, coagulopatía, fibrinógeno por debajo de 7 mg/dl, más presente en sexo masculino y suele asociarse a variante bcr3 del PML-RAR α . En los estudios de Cervera et al, 2010, Vu et al, 2021 y Siahbani et al, 2023, reportaron un porcentaje de expresión de la presencia de la trisomía 8 (+8) del 36%, 44% y 40%, respectivamente, similar a nuestro trabajo. Otros estudios como el de Kim et al, 2011 y de Nowak et al, 2012 también reportaron como alteración citogenética numérica más frecuente la trisomía del +8 con expresiones del 30 al 40%, respectivamente. A nivel estructural, la adición cromosómica (add) fue la más frecuente en nuestro estudio con una expresión del 28.6% (06/21) donde involucraban a diferentes cromosomas: add(7)(q32), add(7)(q36), add(11)(q23), add(6)(p25), add(25)(q23) y add(9)(q13). El mismo estudio de Cervera et al, 2010 reportó en su estudio para diferentes adiciones cromosómicas, tales como: add(7q), add(9q), add(1p), add(11q), add(3q), add(30q) una expresión del 33%. Ahora bien, la falta de valor pronóstico independiente de las ACA asociadas con la t(15;17) en LPA, no avalan el uso estratégico alternativo cuando se evidencia dichas anomalías en el estudio citogenético, incluso está en cuestión su “impacto” en la respuesta a tratamiento y potencial recaída, esto debido a falta de estudios que confirmen su importancia al momento del diagnóstico.

- **Características moleculares**

A nivel molecular por medio del estudio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para la detección del gen de fusión PML-RARA se evidenció que del total de casos con estudio molecular 64,2% (147/229), el 57,8% (85/147) expresaron la variante bcr1, siguiendo la bcr3 y bcr2 con una expresión del 31,9% (47/147) y 8,2% (12/147), respectivamente. Estos datos concuerdan con los estudios realizados tanto por Siahbani et al, 2023 en la que el bcr1 expresó en un 73,1% (106/145) y el bcr3 en un 26,9% (39/145) en una población cuya muestra fue de 145 casos, y en los estudios de Castro-Mujica (2013) con un 62% (31/50) de expresión en el bcr1, 14,28% (7/50) bcr2 y 38,09% (12/50) en el bcr3. También la misma reproducibilidad de expresión se reportó en los estudios de Vu et al (2021) con una tasa de expresión del 35% y 33,3% para los subtipos moleculares bcr1 y bcr3, respectivamente. Al relacionar los datos de los subtipos moleculares con respecto de las variables edad y sexo, se evidenció que el subtipo molecular bcr1 es más frecuente en los varones con una expresión del 34,7% (50/144) respecto de las mujeres con un 24,3% (35/144) de expresión no difiriendo mucho en los demás estudios planteados previamente. Respecto al transcripto bcr3, este en comparación al anterior, presentó más casos en la población femenina (32,6%) respecto de la masculina (13,9%). El transcripto bcr2 para ambos sexos fue el mismo 4,1% (06/144). A nivel etario, el grupo de edad con mayores casos de transcripto bcr1 fue entre las edades comprendidas entre los 21 a 40 años con un total de 44 casos (30,6%) a diferencia del transcripto bcr3 donde hubo más casos entre las edades comprendidas entre los 41 a 60 años con 16 casos (11,1%). En el transcripto bcr2 se evidenció en edades más temprana, entre los 11 a 20 años con 05 casos (3,5%) del total, dicho resultado obtenido concuerda con lo publicado Douer et al. 2019, en cuyo trabajo de investigación sobre la epidemiología de la LPA en latinos se evidenció que los subtipos moleculares más

frecuente fue bcr1 (62%) al igual que en otros estudios en Latinoamérica como Argentina y Uruguay (62%), México (63%) e incluso en población no latinoamericana, como la asiática (67%). Llama la atención que lo encontrado haya sido superior a lo usualmente reportado en latinos (50-55%), que era similar en la población caucásica y estadounidense (50%).

En otro estudio realizado por Zeng et al, 2023 se encontró una tasa de expresión similar a los hallazgos encontrados en nuestro trabajo, en la cual la isoforma bcr1 estuvo presente en el 55,1% (76) de los casos, bcr2 y bcr3 con un 12,3% y 32,6%, respectivamente. También se señaló que los casos que contaba con datos de leucocitos y plaquetas al diagnóstico, así como el informe de mielograma, el subtipo bcr1 estuvo presente en la mayoría de los casos con riesgo de recaída intermedio y morfología hipergranular, y al subtipo bcr3 en la totalidad de casos con riesgo de recaída alto y morfología hipogranular que concuerda con lo mencionado en otras publicaciones . Sin embargo, estos datos no siempre coinciden con los hallazgos moleculares como en los tres casos que presentaron morfología hipergranular y subtipo molecular bcr3, donde podríamos suponer un buen pronóstico por su característica citomorfológica; sin embargo, la presencia del subtipo bcr3 confiere un mal pronóstico a la LPA. El caso fue catalogado por citomorfolología como LMA no LPA, pero, tras la sospecha clínica, se realizó el estudio de RT-PCR encontrando la fusión génica PML/RAR α subtipo bcr3, lo cual muestra la importancia de realizar el estudio molecular para establecer el diagnóstico definitivo de LPA y el subtipo molecular.

VI. CONCLUSIONES

6.1. Se concluye del presente trabajo que para caracterizar diagnósticamente a los pacientes con LPA, se utilizaron los métodos de citometría de flujo (CF), estudio citogenético y molecular, el cual fueron determinantes para la toma de decisiones al momento del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los mismos.

6.2. Se concluye que dentro de las características inmunofenotípicas, los marcadores de inmadurez más frecuentes fueron: el marcador pan leucocitario CD45, seguido del CD117, HLA-DR, CD34, CD38. En los marcadores de linaje mieloide se evidenció que el marcador CD13 se expresó en todos los casos. En cuanto a la expresión de los marcadores de linaje mielomonocítico, se expresaron solo en algunos casos el CD64, CD11b.

6.3. Se describieron las alteraciones citogenéticas estructurales y numéricas más frecuentes en pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 – 2017, de ellas se pudo concluir que la expresión de la t(15;17) estuvo presente en la mayoría de los casos analizados por citogenética convencional, del cual, se evidenció en un porcentaje considerable alteraciones citogenéticas adicionales (ACA) o variantes complejas de la t(15;17).

6.4. Se concluye, en cuanto a la frecuencia de expresión de los diferentes subtipos moleculares asociados al gen de fusión PML-RARA de la t(15;17) encontrado en pacientes con LPA por medio de la técnica de RT-PCR, que el transcripto bcr-1 (isoforma L) fue el más frecuente, seguido del transcripto bcr-3 (isoforma S).

VII. RECOMENDACIONES

7.1. Se recomienda el fortalecimiento del diagnóstico integral en las leucemias promielocíticas agudas (LPA) a partir de la citometría de flujo, estudio citogenético y molecular como herramientas diagnósticas estándar.

Tomando en cuenta que la LPA es una “emergencia médica” debido a su alta tasa de mortalidad, es menester tener una comprensión clara y precisa al momento del diagnóstico por lo que la toma de decisiones es importante en estos casos.

7.2. Se recomienda mejorar los protocolos de diagnóstico en el estudio del inmunofenotipo a partir de paneles de identificación oportuna, mediante la combinación de determinados marcadores que incrementen la sensibilidad/especificidad de la prueba para así discriminar diferentes variantes de la LPA (M3 o M3v), facilitando un rápido y preciso diagnóstico, así como el inicio oportuno del tratamiento antes de que se confirme con los resultados moleculares y/o complementarios.

7.3. Se recomienda a nivel citogenético seguir ampliando los estudios para determinar casos de t(15;17) + ACA el cual sería conveniente estimar su impacto pronóstico y garantizar la calidad de vida de estos pacientes.

7.4. Se recomienda a nivel molecular, el tener una comprensión de la detección y comportamiento de las isoformas moleculares del gen de fusión PML-RAR α ayudando al apoyo de dirigir el diagnóstico, pues cada variante molecular presenta características fenotípicas propias y que tienen también un impacto al momento del tratamiento y seguimiento pronóstico.

VIII. REFERENCIAS

- Andoh, K., Kubota, T., Takada, M., Tanaka, H., Kobayashi, N. y Maekawa, T. (1987). Tissue factor activity in leukemia cells. Special reference to disseminated intravascular coagulation. *Cancer*, 59(4), 748-754. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870215\)59:4<748::aid-cnrcr2820590414>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870215)59:4<748::aid-cnrcr2820590414>3.0.co;2-e)
- Arbuthnot, C. y Wilde, JT. (2006). Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood reviews*, 20(6), 289-97. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.04.001>
- Avvisati, G., Lo-Coco, F. y Mandelli, F. (2001). Acute promyelocytic leukemia: clinical and morphologic features and prognostic factors. *Seminars in hematology*, 38(1), 4-12. [https://doi.org/10.1016/S0037-1963\(01\)90001-0](https://doi.org/10.1016/S0037-1963(01)90001-0)
- Ayala, F., Dewar, R., Kieran, M. y Kalluri, R. (2009). Contribution of bone microenvironment to leukemogenesis and leukemia progression. *Leukemia*, 23(12), 2233–2241. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.175>
- Barragán, E., Montesinos, P., Camos, M., Gonzalez, M., Calasanz, M.J., Román-Gómez, J., Gómez-Casares, M.T., Ayala, R., López, J., Fuster, O., Colomer, D., Chillón, C., Larrayoz, M.J., Sanchez-Godoy, P., González-Campos, J., Manso, F., Amador, M.L., Vellenga, E., Lowenberg, B. y Sanz, M.A., ... HOVON Groups (2011). Prognostic value of FLT3 mutations in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy. *Haematologica*, 96(10), 1470-1477. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.044933>

- Bastos, E.F., Silva, L.A., Ramos, M.C., Pimenta, G., Cortez, P.I., de Lucena, S.B.G. y Fernández, T.D. (2012). Trisomy 11 as an Additional Chromosome Alteration in a Child with Acute Promyelocytic Leukemia with Poor Prognosis. *Case reports in genetics*, 2012, 659016. <https://doi.org/10.1155/2012/659016>
- Benasayag, S. y Gallino, M.I. (2010). Bases citogenéticas para la práctica hematológica. De lo supuesto a lo expuesto en nomenclatura citogenética. *Hematología*, 14(2), 58 – 68. Recuperado de <https://es.slideshare.net/arielaranda2/citogenetica-38763516>
- Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A., Gralnick, H.R. y Sultan, C. (1976). Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology*, 33(4), 451-458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>
- Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A., Gralnick, H.R. y Sultan, C. (1980). A variant form of hypergranular promyelocytic leukemia (M3). *British journal of haematology*, 44(1), 169-170. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1980.tb01195.x>
- Berger, R., Le Coniat, M., Derré, J., Vecchione, D. y Jonveaux, P. (1991). Cytogenetic Studies in Acute Promyelocytic Leukemia: A Survey of Secondary Chromosomal Abnormalities. *Genes, chromosomes & cancer*, 3(5), 332-337. <https://doi.org/10.1002/gcc.2870030503>
- Bernard, A. y Boumsell, L. (1984). Les antigènes de différenciation leucocytaire humains. *Presse medicale (Paris, France)*, 13(38), 2311–2316. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6239187>

- Bernard, J., Mathé, G., Boulay, J., Ceoard, B. y Chome, J. (1959). Acute promyelocytic leukemia: a study made on 20 cases. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 89, 604-608.
Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13799642>
- Bhat, Sh., Hussain, S., Geelani, S., Rasool, J., Jan, A., Manzoor, F., Akther, Sh., Bashir, H., Jahan, N., Pervez, S., Akhtar, Sh., Shah, S., Mir, S., Yaqoob, A. y Ahmad, Z. (2018). Immunophenotypic analysis of acute promyelocytic leukemia at a tertiary care institute. *International journal of advanced research (IJAR)*, 6(3), 1039 – 1042.
<http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/6763>
- Borrow, J., Goddard, A.D., Gibbons, B., Katz, F., Swirsky, D., Fioretos, T., Dube, I., Winfield, D.A., Kingston, J., Hagemeijer, A., Rees, J.K.H., Lister, T.A. y Solomon, E. (1992). Diagnosis of acute promyelocytic leukaemia by RT-PCR: detection of PML-RARA and RARA-PML fusion transcripts. *British journal of haematology*, 82(3), 529-540.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1992.tb06463.x>
- Bray, F., Ferlay, J., Laversanne, M., Brewster, D.H., Gombe Mbalawa, C., Kohler, B., Piñeros, M., Steliarova-Foucher, E., Swaminathan, R., Antoni, S., Soerjomataram, I. y Forman, D. (2015). Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *International journal of cancer*, 137(9), 2060-2071. <https://doi.org/10.1002/ijc.29670>
- Breccia, M., Latagliata, R., Cannella, L., Minotti, C., Meloni, G. y Lo-Coco, F. (2010). Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: association

- with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. *Haematologica*, 95(5), 853-854. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.017962>
- Breen, K.A., Grimwade, D. y Hunt, B.J. (2012). The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *British journal of haematology*, 156(1), 24-36. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08922.x>
- Brunel, V., Lafage-Pochitaloff, M., Alcalay, M., Pelicci, P.G. y Birg, F. (1996). Variant and Masked Translocations in Acute Promyelocytic Leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 22(3-4), 221-228. <https://doi.org/10.3109/10428199609051752>
- Brunel, V., Sainty, D., Carbuccia, N., Arnoulet, C., Costello, R., Mozziconacci, MJ., Simonetti, J., Coignet, L., Gabert, J., Stoppa, A.M., Birg, F. y Lafage-Pochitaloff, M. (1995). Unbalanced translocation t(5;17) in an typical acute promyelocytic leukemia. *Genes, chromosomes & cancer*, 14(4), 307-312. <https://doi.org/10.1002/gcc.2870140410>
- Buendía, L., Colás, P. y Hernández, F. (2001). *Métodos de investigación en Psicopedagogía*. McGraw-Hill.
- Campbell, L.J., Rayeroux, K.C., Arkell, K., Catalano, J.V. y Cole-Sinclair, M.F. (2002). Appearance of del(11q) in two patients with acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and combination chemotherapy. *British journal of haematology*, 118(1), 243-245. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03553.x>

- Castoldi, G.L., Liso, V., Specchia, G. y Tomasi, P. (1994). Acute promyelocytic leukemia: morphological aspects. *Leukemia*, 8(9), 1441-1446. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090023>
- Castro-Mujica, M.C. y Sullcahuamán-Allende, Y. (2013). Subtipos moleculares de PML/RAR α en pacientes con leucemia promielocítica aguda. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 30(1), 37-40. Recuperado el 30 de octubre de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100007&lng=es&tlng=
- Catalano, A., Dawson, M.A., Somana, K., Opat, S., Schwarzer, A., Campbell, L.J. y Iland, H. (2007). The PRKAR1A gene is fused to RARA in a new variant acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 110(12), 4073-4076. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095554>
- Catovsky, D., Matutes, E., Buccheri, V., Shetty, V., Hanslip, J., Yoshida, N. y Morilla, R. (1991). A classification of acute leukaemia for the 1990s. *Annals of hematology*, 62(1), 16-21. <https://doi.org/10.1007/BF01714978>
- Cervera, J., Montesinos, P., Hernández-Rivas, J.M., Calasanz, M.J., Aventín, A., Ferro, M.T., Luño, E., Sánchez, J., Vellenga, E., Rayón, C., Milone, G., de la Serna, J., Rivas, C., González, J.D., Tormo, M., Amutio, E., González, M., Brunet, S., Lowenberg, B. y Sanz, M.A. (2010). Additional chromosome abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Haematologica*, 95(3), 424-431. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.013243>

- Chen, S.J., Zelent, A., Tong, J.H., Yu, H.Q., Wang, Z.Y., Derré, J., Berger, R., Waxman, S. y Chen, Z. (1993). Rearrangements of the retinoic acid receptor alpha and promyelocytic leukemia zinc finger genes resulting from t(11;17)(q23;q21) in a patient with acute promyelocytic leukemia. *The Journal of clinical investigation*, 91(5), 2260-2267. <https://doi.org/10.1172/JCI116453>
- Chen, Y., Kantarjian, H., Wang, H., Cortes, J. y Ravandi, F. (2012). Acute promyelocytic leukemia: a population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer*, 118(23), 5811-5818. <https://doi.org/10.1002/ncr.27623>
- Chen, Z. y Chen, S.J. (1992). RARA and PML genes in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 8(4-5), 253-260. <https://doi.org/10.3109/10428199209051004>
- Cheriyedath, S. (2019), Análisis citogenético en la LMA. News-Medical.net. Recuperado de <https://www.news-medical.net/health/Cytogenetic-Analysis-Cytogenetics.aspx>
- Choppa, P.C., Gómez, J., Vall, H.G., Owens, M., Rappaport, H. y Lopategui, J.R. (2003). A novel method for the detection, quantitation, and breakpoint cluster region determination of t(15;17) fusion transcripts using a one-step real-time multiplex RT-PCR. *American Journal of Clinical Pathology*, 119(1), 137-144. <https://doi.org/10.1309/KBLQ883YXQMAFCAH>
- Claxton, D.F., Reading, C.L., Nagarajan, L., Tsujimoto, Y., Andersson, B.S., Estey, E., Cork, A., Huh, Y.O., Trujillo, J. y Deisseroth, A.B. (1992). Correlation of CD2 expression with PML gene breakpoints in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 80(3), 582-586. Recuperado de <http://www.bloodjournal.org/content/80/3/582>

- Davey, F.R., Davis, R.B., MacCallum, J.M., Nelson, D.A., Mayer, R.J., Ball, E.D., Griffin, J.D., Schiffer, C.A. y Bloomfield, C.D. (1989). Morphologic and cytochemical characteristics of acute promyelocytic leukemia. *American journal of hematology*, 30(4), 221-227. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830300406>
- Degos, L. (2018). History of Acute Promyelocytic Leukemia. En O. Abla, F. Lo-Coco y M.A. Sanz (Eds.), *Acute promyelocytic leukemia* (pp. 1-16). Cham, Switzerland: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-64257-4>
- Deschler, B. y Lubbert, M. (2006). Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*, 107(9), 2099-2107. <https://doi.org/10.1002/cncr.22233>
- de Thé, H. y Chen, Z. (2010). Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure. *Nature reviews. Cancer*, 10(11), 775-783. <https://doi.org/10.1038/nrc2943>
- de Thé, H., Chomienne, C., Lanotte, M., Degos, L. y Dejean, A. (1990). The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. *Nature*, 347(6293), 558-561. <https://doi.org/10.1038/347558a0>
- Dong, H.Y., Kung, J.X., Bhardwaj, V. y McGill, J. (2011). Flow cytometry rapidly identifies all acute promyelocytic leukemias with high specificity independent of underlying cytogenetic abnormalities. *American journal of clinical pathology*, 135(1), 76-84. <https://doi.org/10.1309/AJCPW9TSLQNCZAVT>
- Dong, S., Qiu, J., Stenoien, D.L., Brinkley, W.R., Mancini, M.A. y Tweardy, D.J. (2003). Essential role for the dimerization domain of NuMA-RARalpha in its oncogenic activities and

- localization to NuMA sites within the nucleus. *Oncogene*, 22(6), 858-868.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206182>
- Dong, S. y Tweardy, D.J. (2002). Interactions of STAT5b-RARalpha, a novel acute promyelocytic leukemia fusion protein, with retinoic acid receptor and STAT3 signaling pathways. *Blood*, 99(8), 2637-2646. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.8.2637>
- Douer, D. (2003). The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. *Best practice & research. Clinical haematology*, 16(3), 357-367. [https://doi.org/10.1016/s1521-6926\(03\)00065-3](https://doi.org/10.1016/s1521-6926(03)00065-3)
- Douer, D., Preston-Martin, S., Chang, E., Nichols, P.W., Watkins, K.J. y Levine, A.M. (1996). High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*, 87(1), 308-13. Recuperado de <http://www.bloodjournal.org/content/87/1/308>
- Douer, D., Santillana, S., Ramezani, L., Samanez, C., Slovak, M.L., Lee, M.S., Watkins, K., Williams, T. y Vallejos, C. (2003). Acute promyelocytic leukaemia in patients originating in Latin America is associated with an increased frequency of the bcr1 subtype of the PML/RARalpha fusion gene. *British journal of haematology*, 122(4), 563-70.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04480.x>
- Estey, E. y Döhner, H. (2006). Acute myeloid leukaemia. *Lancet (London, England)*, 368(9550), 1894-907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69780-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69780-8)
- Falini, B., Flenghi, L., Fagioli, M., Lo-Coco, F., Cordone, I., Diverio, D., Pasqualucci, L., Biondi, A., Riganelli, D., Orleth, A., Liso, A., Martelli, M.F., Pelicci, P.G. y Pileri, S. (1997).

- Immunocytochemical diagnosis of acute promyelocytic leukemia (M3) with the monoclonal antibody PG-M3 (anti-PML). *Blood*, 90(10), 4046-4053. Recuperado de <http://www.bloodjournal.org/content/90/10/4046>
- Fang, H., Wang, S. A., Hu, S., Konoplev, S. N., Mo, H., Liu, W., Zuo, Z., Xu, J., Jorgensen, J. L., Yin, C. C., El Hussein, S., Jelloul, F. Z., Tang, Z., Medeiros, L. J., & Wang, W. (2022). Acute promyelocytic leukemia: Immunophenotype and differential diagnosis by flow cytometry. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*, 102(4), 283–291. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/cyto.b.22085>
- Foley, R., Soamboonsrup, P., Carter, R.F., Benger, A., Meyer, R., Walker, I., Wan, Y., Patterson, W., Orzel, A., Sunisloe, L., Leber, B. y Neame, P.B. (2001). CD34-positive acute promyelocytic leukemia is associated with leukocytosis, microgranular/hypogranular morphology, expression of CD2 and bcr3 isoform. *American journal of hematology*, 67(1), 34-41. <https://doi.org/10.1002/ajh.1073>
- Fröhling, S., Scholl, C., Gilliland, DG. y Levine, RL. (2005). Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications. *Journal of clinical oncology*, 23(26), 6285-6295. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.010>
- Fukuno, K., Tsurumi, H., Yoshikawa, T., Yamada, T., Oyama, M. y Moriwaki, H. (2001). A variant form of acute promyelocytic leukemia with marked myelofibrosis. *International journal of hematology*, 74(3), 322-326. <https://doi.org/10.1007/BF02982068>
- Gale, R.E., Hills, R., Pizzey, A.R., Kottaridis, P.D., Swirsky, D., Gilkes, A.F., Nugent, E., Mills, K.I., Wheatley, K., Solomon, E., Burnett A.K., Linch, D.C. y Grimwade, D. (2005).

Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 106(12), 3768-3776.
<https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1746>

Gallo, N-E., Meneses, Y.A. y Minotta, C. (2014). Population characterization seen from the perspective of human development and differential approach. *Investigación & desarrollo*, 22(2), 360-401. Recuperado el 30 de octubre del 2021, de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-32612014000200009&lng=en&tlng=es

Ghanem, H., Kantarjian, H., Faderl, S., Jabbour, E., Daver, N., Pierce, S., Brandt, M., Quintás-Cardama, A., Luthra, R., García-Manero, G., Cortes, J.E. y Ravandi, F. (2013). Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction (RQ-PCR) on Peripheral Blood (PB) and Bone Marrow (BM) Samples for Monitoring Minimal Residual Disease (MRD) in Patients (pts) With Acute Promyelocytic Leukemia (APL) Treated With All-Trans-Retinoic Acid (ATRA) and Arsenic Trioxide (ATO). *Blood*, 120(21), 2623. Recuperado de <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/2623>

Golomb, H.M., Rowley, J.D., Vardiman, J.W., Baron, J., Locker, G. y Krasnow, S. (1976). Partial deletion of long arm of chromosome 17: a specific abnormality in acute promyelocytic leukemia? *Archives of internal medicine*, 136(7), 825-828. doi: [10.1001/archinte.1976.03630070063019](https://doi.org/10.1001/archinte.1976.03630070063019)

- Golomb, H.M., Rowley, J.D., Vardiman, J.W., Testa, J.R. y Butler, A. (1980). "Microgranular" acute promyelocytic leukemia: a distinct clinical, ultrastructural, and cytogenetic entity. *Blood*, 55(2), 253-259. Recuperado de <http://www.bloodjournal.org/content/55/2/253>
- Gomis, F., Sanz, J., Sempere, A., Plumé, G., Senent, M.L., Pérez, M.L., Cervera, J., Moscardó, F., Bolufer, P., Barragán, E., Martín, G. y Sanz, M.A. (2004). Immunofluorescent analysis with the anti-PML monoclonal antibody PG-M3 for rapid and accurate genetic diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Annals of hematology*, 83(11), 687-690. <https://doi.org/10.1007/s00277-004-0902-7>
- Grimwade, D. (1999). The pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: evaluation of the role of molecular diagnosis and monitoring in the management of the disease. *British journal of haematology*, 106(3), 591-613. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01501.x>
- Grimwade, D. y Enver, T. (2004). Acute promyelocytic leukemia: where does it stem from?. *Leukemia*, 18(3), 375-384. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403234>
- Grimwade, D. y Lo-Coco, F. (2002). Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 16(10), 1959-1973. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402721>
- Gurrieri, C., Capodieci, P., Bernardi, R., Scaglioni, P.P., Nafa, K., Rush, L.J., Verbel, D.A., Cordon-Cardo, C. y Pandolfi, P.P. (2004). Loss of the tumor suppressor PML in human cancers of multiple histologic origins. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(4), 269-279. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh043>

- Hillestad, L.K. (1957). Acute promyelocytic leukemia. *Acta Medica Scandinavica*, 159(3), 189-194. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1957.tb00124.x>
- Hiorns, L.R., Swansbury, G.J., Mehta, J., Min, T., Dainton, M.G., Treleaven, J., Powles, R.L. y Catovsky, D. (1997). Additional chromosome abnormalities confer worse prognosis in acute promyelocytic leukaemia. *British journal of haematology*, 96(2), 314-321. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.d01-2037.x>
- Hoffbrand, A.V. y Moss, P.A.H. (2011). *Essential haematology*. (6^a Ed.) Wiley-Blackwell.
- Hoffman, R. (2013). *Hematology: basic principles and practice*. (6^a Ed.) Philadelphia. Elsevier.
- Hormaeche, I. y Licht, J.D. (2007). Chromatin modulation by oncogenic transcription factors: new complexity, new therapeutic targets. *Cancer cell*, 11(6), 475-478. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.05.005>
- Huang, M.E., Ye, Y.C., Chen, S.R., Chai, J.R., Lu, J.X., Zhao, L., Gu, L.J. y Wang, Z.Y. (1988). Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 72(2), 567-572. Recuperado de <http://www.bloodjournal.org/content/72/2/567>
- Ikeda, K., Sasaki, K., Tasaka, T., Nagai, M., Kawanishi, K., Takahara, J. y Irino, S. (1993). Reverse transcription-polymerase chain reaction for PML-RAR alpha fusion transcripts in acute promyelocytic leukemia and its application to minimal residual leukemia detection. *Leukemia*, 7(4), 544-548. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8385249>

Inamura, J., Ikuta, K., Tsukada, N., Hosoki, T., Shindo, M. y Sato, K. (2016). Acute Promyelocytic Leukemia with i(17)(q10). *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 55(22), 3341-3345. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.7226>

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). (2013). Perfil epidemiológico de Lima, Perú. (INEN, c2013). Recuperado de <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>

Imataki, O. y Uemura, M. (2016). Chromosomal abnormality of acute promyelocytic leukemia other than PML-RARA: a case report of acute promyelocytic leukemia with del(5q). *BMC clinical pathology*, 16, 16. <https://doi.org/10.1186/s12907-016-0038-4>

Irons, R.D. y Stillman W.S. (1996). The process of leukemogenesis. *Environmental health perspectives*, 104 Suppl 6 (Suppl 6), 1239–1246. <https://doi.org/10.1289/ehp.961041239>

Ito, S., Ishida, Y., Oyake, T., Satoh, M., Aoki, Y., Kowata, S., Uchiyama, T., Enomoto, S., Sugawara, T., Numaoka, H., Suzuki, K. y Murai, K. (2004). Clinical and biological significance of CD56 antigen expression in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 45(9), 1783-1789. <https://doi.org/10.1080/10428190410001683624>

Jácomo, R. H., de Figueiredo-Pontes, L. L., & Rego, E. M. (2008). Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(1), 82-9. Recuperado de <https://www.scielo.br/j/ramb/a/KZXXyMQRGPbCBVRBbq3PMNR/?lang=pt>

- Jang, J.E., Lee, J.Y., Park, H.S., Kim, Y., Kim, S.J., Kim, J.S., Cheong, J.W. y Min, Y.H. (2014). Prognostic Factors in Adult Patients with Acute Promyelocytic Leukemia Receiving ATRA-Based Treatment. *Blood*, 124(21), 5274. Recuperado de <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/5274>
- Jansen, J.H. y Löwenberg, B (2001). Acute promyelocytic leukemia with a PLZF-RAR α fusion protein. *Semin Hematol. Jan*; 38(1), 37-41. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172538>
- Jurcic, J.G., Soignet, S.L. y Maslak, A.P. (2007). Diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Current oncology reports*, 9(5), 337-344. <https://doi.org/10.1007/s11912-007-0045-9>
- Kalina, T., Flores-Montero, J., van der Velden, V.H.J., Martin-Ayuso, M., Böttcher, S., Ritgen, M., Almeida, J., Lhermitte, L., Asnafi, V., Mendonca, A., de Tute, R., Cullen, M., Sedek, L., Vidriales, M.B., Pérez, J.J., te Marvelde, J.G., Mejstrikova, E., Hrusak, O., Szczepanski, T.,... Orfao, A. (2012). EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*, 26(9), 1986–2010. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.122>
- Kannan, T.P. y Zilfalil, B.A. (2009). Cytogenetics: Past, present and future. *The Malaysian journal of medical sciences*, 16(2), 4-9. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3336168/>
- Kaito, K., Katayama, T., Masuoka, H., Nishiwaki, K., Sano, K., Sekiguchi, N., Hagino, T. y Kobayashi, M. (2005). CD2+ acute promyelocytic leukemia is associated with

- leukocytosis, variant morphology and poorer prognosis. *Clinical and laboratory haematology*, 27(5), 307-311. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2005.00715.x>
- Kim, J., Park, T.S., Kim, J.S., Song, J., Lee, K.A., Cho, S.Y., Oh, S.H. y Choi, J.R. (2011). Acute Promyelocytic Leukemia with Trisomy 8 and del(9)(q22) after Treatment of Cervical Cancer with Concurrent Chemoradiotherapy: A Case Report. *Onkologie*, 34(7), 388-390. <https://doi.org/10.1159/000329612>
- Kim, M.J., Yoom, H.S., Cho, S.Y., Lee, H.J., Suh, J.T., Lee, J., Yoon, H.J., Lee, W.I. y Park, T.S. (2010). ider(17)(q10)t(15;17) associated with relapse and poor prognosis in a pediatric patient with acute promyelocytic leukemia. *Cancer genetics and cytogenetics*, 201(2), 116-121. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2010.05.007>
- Klug, W.S., Cummings, M.R. y Spencer, C.A. (2006). *Conceptos de Genética*. (8ª Ed.) Prentice Hall.
- Kluk, M.J., Abo, R.P., Brown, R.D., Kuo, F.C., Cin, P.D., Pozdnyakova, O., Morgan, E.A., Lindeman, N.I., DeAngelo, D.J. y Aster, J.C. (2015). 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. *Cold Spring Harbor molecular case studies*, 1(1), a000307. <https://doi.org/10.1101/mcs.a000307>
- Kondo, T., Mori, A., Darmanin, S., Hashino, S., Tanaka, J. y Asaka, M. (2008). The seventh pathogenic fusion gene FIP1L1-RARA was isolated from a t(4;17)-positive acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*, 93(9) 1414-1416. <https://doi.org/10.3324/haematol.12854>

Kussick, S.J., Stirewalt, D.L., Yi, H.S., Sheets, K.M., Pogossova-Agadjanyan, E., Braswell, S., Norwood, T.H., Radich, J.P. y Wood, B.L. (2004). A distinctive nuclear morphology in acute myeloid leukemia is strongly associated with loss of HLA-DR expression and FLT3 internal tandem duplication. *Leukemia*, 18(10), 1591-1598. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403458>

Kwong, Y.L., Wong, K.F. y Chan, T.K. (1995). Trisomy 8 in acute promyelocytic leukaemia: an interphase study by fluorescence in situ hybridization. *British journal of haematology*, 90(3), 697-700. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb05603.x>

Larson, R. y Gurbuxani, S. (2019). Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute promyelocytic leukemia in adults. *UpToDate*. Recuperado de <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-acute-promyelocytic-leukemia-in-adults#H4>

Larson, R.A., Kondo, K., Vardiman, J.W., Butler, A.E., Golomb, H.M. y Rowley, J.D. (1984). Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *The American journal of medicine*, 76(5), 827-841. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90994-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90994-x)

Licht, J.D., Chomienne, C., Goy, A., Chen, A., Scott, A.A., Head, D.R., Michaux, J.L., Wu, Y., DeBlasio, A., Miller Jr, W.H., Zelenetz, A.D., Willman, C.L., Chen, Z., Chen, S.J., Zelent, A., Macintyre, E., Veil, A., Corte, J., Kantarjian, H. y Waxman, S. (1995). Clinical and molecular characterization of a rare syndrome of acute promyelocytic leukemia associated

- with translocation (11; 17). *Blood*, 85(4), 1083-1094. Recuperado de <http://www.bloodjournal.org/content/85/4/1083>
- Liquori, A., Ibañez, M., Sargas, C., Sanz, M. Á., Barragán, E. y Cervera, J. (2020). Acute Promyelocytic Leukemia: A Constellation of Molecular Events around a Single *PML-RARA* Fusion Gene. *Cancers*, 12(3), 624. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/cancers12030624>
- Lin, P., Hao, S., Medeiros, L.J., Estey, E.H., Pierce, S.A., Wang, X., Glassman, A.B., Bueso-Ramos, C. y Huh, Y.O. (2004). Expression of CD2 in acute promyelocytic leukemia correlates with short form of PML-RARalpha transcripts and poorer prognosis. *American journal of clinical pathology*, 121(3), 402-407. <https://doi.org/10.1309/XC8P-9M8N-KQDT-38LB>
- Liso, V. y Bennett, J. (2003). Morphological and cytochemical characteristics of leukaemic promyelocytes. *Best practice & research. Clinical haematology*, 16(3), 349-355 [https://doi.org/10.1016/s1521-6926\(03\)00061-6](https://doi.org/10.1016/s1521-6926(03)00061-6)
- Lock, R.J., Virgo, P.F., Kitchen, C. y Evely, R.S. (2004). Rapid diagnosis and characterization of acute promyelocytic leukaemia in routine laboratory practice. *Clinical and laboratory haematology*, 26(2), 101-106. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2004.00593.x>
- Lo-Coco, F. y Ammatuna, E. (2006). The biology of acute promyelocytic leukemia and its impact on diagnosis and treatment. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2006(1), 156-514. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.156>

- Lo-Coco, F. y Cicconi, L. (2011). History of Acute Promyelocytic Leukemia: A tale of Endless Revolution. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 3(1), e2011067.
<https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.067>
- Lo-Coco, F. y Hasan, SK. (2014). Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best practice & research. Clinical haematology*, 27(1), 3-9.
<https://doi.org/10.1016/j.beha.2014.04.006>
- López, P.L. (2008). Población, muestra y muestreo. *Punto Cero*, 09(08), 69 – 74. Recuperado de
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1815-02762004000100012&lng=es&tlng=es
- Lou, Y., Ma, Y., Suo, S., Ni, W., Wang, Y., Pan, H., Tong, H., Qian, W., Meng, H., Mai, W., Huang, J., Yu, W., Wei, J., Mao, L. y Jin, J. (2015). Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based frontline therapy. *Leukemia research*. 39(9), 938-944.
<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.05.016>
- Lowenberg, B., Downing, J.R. y Burnett, A. (1999). Acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*, 341(14), 1051-1062.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199909303411407>
- Lv, L., Yang, L., Cui, H. y Ma, T. (2019). A complex translocation (1;17;15) with spliced short-type PML-RARA fusion transcripts in acute promyelocytic leukemia: A case report. *Experimental and therapeutic medicine*, 17(2), 1360-1366.
<https://doi.org/10.3892/etm.2018.7091>

- Mancini, M., Nanni, M., Cedrone, M., Diverio, D., Avvisati, G., Riccioni, R., Rosaria, M., Cuia, D., Fenu, S. y Alimena, G. (1995). Combined cytogenetic, FISH and molecular analysis in acute promyelocytic leukaemia at diagnosis and in complete remission. *British journal of haematology*, 91(4), 878-884. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb05404.x>
- Mandelli, F., Avvisati, G. y Lo-Coco, F. (2002). Advances in the understanding and management of acute promyelocytic leukemia. *Reviews in clinical and experimental hematology*, 6(1), 60-71. <https://doi.org/10.1046/j.1468-0734.2002.00061.x>
- Manola, K., Karakosta, M., Sambani, C., Terzoudi, G., Pagoni, M., Gatsa, E. y Papaioannou, M. (2010). Isochromosome der(17)(q10)t(15;17) in Acute Promyelocytic Leukemia Resulting in an Additional Copy of the RARA-PML Fusion Gene: Report of 4 Cases and Review of the Literature. *Acta haematologica*, 123(3), 162-170. <https://doi.org/10.1159/000294959>
- Mathews, V., Chandy, M. y Srivastava, A. (2001). Arsenic trioxide in the management of acute promyelocytic leukaemia. *The National medical journal of India*, 14(4), 215-222. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547528>
- Matos, R.R., Mkrtychyan, H., Amaral, B.A., Liehr, T., de Souza, M.T., Ney-Garcia, D.R., Santos, N., Marques-Salles, T.J., Ribeiro, R.C., Figueiredo, A.F. y Silva, M.L. (2013). An unusual cytogenetic rearrangement originating from two different abnormalities in chromosome 6 in a child with acute promyelocytic leukemia. *Acta haematologica*, 130(1), 23-26. <https://doi.org/10.1159/000345828>
- Matsushita, H., Scaglioni, P.P., Bhaumik, M., Rego, E.M., Cai, L.F., Majid, S.M., Miyachi, H., Kakizuka, A., Miller Jr., W.H. y Pandolfi, P.P. (2006). In vivo analysis of the role of

- aberrant histone deacetylase recruitment and RAR alpha blockade in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *The Journal of experimental medicine*, 203(4), 821-828. <https://doi.org/10.1084/jem.20050616>
- Mayani, H., Alvarado-Moreno, J.A. y Flores-Guzmán, P. (2003). Biology of human hematopoietic stem and progenitor cells present in circulation. *Archives of medical research*, 34(6), 476-488. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2003.08.004>
- McKenna, R.W., Parkin, J., Bloomfield, C.D., Sundberg, R.D. y Brunning, R.D. (1982). Acute promyelocytic leukaemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. *British journal of haematology*, 50(2), 201-214. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1982.tb01910.x>
- Mejía-Buriticá, L., Ocampo-Medina, M., Ospina-Ospina, S., Regino-Agamez, C. A., Vásquez-Palacio, G. y Torres-Hernández, J. D. (2022). Caracterización clínica y citogenética de una cohorte de pacientes con leucemia promielocítica aguda atendidos en un Hospital Universitario en Medellín, Colombia. *Medicina Y Laboratorio*, 26(3), 273–286. Recuperado de: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/591>
- Mele, A., Stazi, M.A., Pulsoni, A., Visani, G., Monarca, B., Castelli, G., Rocchi, L., Avvisati, G. y Mandelli, F. (1995). Epidemiology Of Acute Promyelocytic Leukemia. *Haematologica*, 80(5), 405-408. Recuperado de <http://www.haematologica.org/content/80/5/405.long>
- Melo, R.A., de Vasconcellos, J.F., Melo, F.C., Machado, C.G., Lacerda, T.M. y Souto, F.R. (2006). PML–RAR α fusion gene transcripts and biological features in acute promyelocytic

- leukemia patients. *Clinical and laboratory haematology*, 28(2), 126–129. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2006.00763.x>
- Menell, J.S., Cesarman, G.M., Jacovina, A.T., McLaughlin, M.A., Lev, E.A. y Hajjar, K.A. (1999). Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *The New England journal of medicine*, 340(13), 994-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904013401303>
- Miller, W.H. Jr., Kakizuka, A., Frankel, S.R., Warrell, R.P. Jr., DeBlasio, A., Levine, K., Evans, R.M. y Dmitrovsky, E. (1992). Reverse transcription polymerase chain reaction for the rearranged retinoic acid receptor alpha clarifies diagnosis and detects minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(7), 2694-2698. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.7.2694>
- Mistry, A.R., Pedersen, E.W., Solomon, E. y Grimwade, D. (2003). The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease. *Blood reviews*, 17(2), 71-97. [https://doi.org/10.1016/s0268-960x\(02\)00075-9](https://doi.org/10.1016/s0268-960x(02)00075-9)
- Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. Second MIC Cooperative Study Group. (1998). *British journal of haematology*, 68(4), 487-494. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1988.tb04242.x>
- Muñoz, D., Prada-Arismendy, J. y Castillo, E. (2018). El Papel de FLT3 como Biomarcador en Leucemia Mieloide Aguda. *iMedPub Journals*, 14(1), 5. Recuperado de <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/el-papel-de-flt3-como-biomarcador-en-leucemia.php?aid=22311>

- Murray, C.K., Estey, E., Paietta, E., Howard, R.S., Edenfield, W.J., Pierce, S., Mann, K.P., Bolan, C. y Byrd, J.C. (1999). CD56 expression in acute promyelocytic leukemia: a possible indicator of poor treatment outcome?. *Journal of clinical oncology*, 17(1), 293-297.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.1.293>
- Nakase, K., Wakita, Y., Minamikawa, K., Yamaguchi, T. y Shiku, H. (2000). Acute promyelocytic leukemia with del(6)(p23). *Leukemia research*, 24(1), 79-81.
[https://doi.org/10.1016/s0145-2126\(99\)00139-3](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(99)00139-3)
- Neame, P.B., Soamboonsrup, P., Leber, B., Carter, R.F., Sunisloe, L., Patterson, W., Orzel, A., Bates, S. y McBride, J.A. (1997). Morphology of acute promyelocytic leukemia with cytogenetic or molecular evidence for the diagnosis: characterization of additional microgranular variants. *American journal of hematology*, 56(3), 131-142.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199711\)56:3<131::AID-AJH1>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199711)56:3<131::AID-AJH1>3.0.CO;2-Z)
- Nicci, C., Ottaviani, E., Luatti, S., Grafone, T., Tonelli, M., Motta, MR., Malagola, M., Marzocchi, G., Martinelli, G., Baccarani, M. y Testoni, N. (2005). Molecular and cytogenetic characterization of a new case of t(5;17)(q35;q21) variant acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*, 19(3), 470–472. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403645>
- Nowak, D., Klaumuenzer, M., Hanfstein, B., Mossner, M., Nolte, F., Nowak, V., Oblaender, J., Hecht, A., Hütter, G., Ogawa, S., Kohlmann, A., Haferlach, C., Schlegelberger, B., Braess, J., Seifarth, W., Fabarius, A., Erben, P., Saussele, S., Müller, M.C.,...Lengfelder, E. (2012). SNP array analysis of acute promyelocytic leukemia may be of prognostic relevance and

- identifies a potential high risk group with recurrent deletions on chromosomal subband 1q31.3. *Genes, chromosomes & cancer*, 51(8), 756-767. <https://doi.org/10.1002/gcc.21961>
- Oelschlaegel, U., Mohr, B., Schaich, M., Schäkel, U., Kroschinsky, F., Illmer, T., Ehninger, G. y Thiede, C. (2009). HLA-DR^{neg} patients without acute promyelocytic leukemia show distinct immunophenotypic, genetic, molecular, and cytomorphologic characteristics compared to acute promyelocytic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom*, 76(5), 321-327. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20475>
- Ohnishi, K. (2007). PML-RARalpha inhibitors (ATRA, tamibaroten, arsenic trioxide) for acute promyelocytic leukemia. *International journal of clinical oncology*, 12(5), 313-317. <https://doi.org/10.1007/s10147-007-0694-6>
- Orfao, A., Chillón, M.C., Bortoluci, A.M., López-Berges, M.C., García-Sanz, R., Gonzalez, M., Tabernero, M.D., García-Marcos, M.A., Rasillo, A., Hernández-Rivas, J. y San Miguel, J.F. (1999). The flow cytometric pattern of CD34, CD15 and CD13 expression in acute myeloblastic leukemia is highly characteristic of the presence of PML-RARalpha gene rearrangements. *Haematologica*, 84(5), 405-412. Recuperado de <http://www.haematologica.org/content/84/5/405.long>
- Ortiz-Hidalgo, C. (2013). Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología Rev Latinoam*, 51(1), 58-69. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2013/rlp1311.pdf>
- Pandolfi, P.P. (2001). Oncogenes and tumor suppressors in the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Human molecular genetics*, 10(7),769-775. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.7.769>

- Pessina, C., Basilico, C., Genoni, A., Meroni, E., Elli, L., Granata, P., Righi, R., Palloti, F., Mora, B., Ferrario, A., Passamonti, F. y Casalone, R. (2017). A new acute myeloid leukemia case with STAT5B-RARA gene fusion due to 17q21.2 interstitial deletion. *Leukemia & lymphoma*, 58(8), 1977-1980. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1262952>
- Pino, B.D., Macías, A.C., Lahera, S.T., Marsán, S.V., Sánchez, S.M.C., del Valle, P.L.O., Socarrás, F.B.B. y Martínez, M.M. (2014). Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 30(1), 27 – 35. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=48801>
- Quintana, Sh. (01 de noviembre del 2019). Leucemia promielocítica aguda en Perú. [Presentación en PowerPoint]. Recuperado de <https://esecs.edu.pe/congreso-de-medicina-auna-2017/presentaciones/Leucemia-Promielocitica-Aguda-en-Peru-Dra-Shirley-Quintana.pdf>
- Rahman, K., Gupta, R., Singh, M.K., Sarkar, M.K., Gupta, A. y Nityanand, S. (2018). The triple-negative (CD34-/HLA-DR-/CD11b-) profile rapidly and specifically identifies an acute promyelocytic leukemia. *International journal of laboratory hematology*, 40(2), 144 – 151. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12754>
- Rahmé, R., Esnault, C. y de Thé, H. (2018). Molecular Targets of Treatment in Acute Promyelocytic Leukemia. En O. Abla, F. Lo-Coco y M.A. Sanz (Eds.), *Acute promyelocytic leukemia* (pp. 17-27). Cham, Switzerland: Springer International Publishing. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-64257-4>

- Rand, J.J., Moloney, W.C. y Sise, H.S. (1969). Coagulation Defects in Acute Promyelocytic Leukemia. *Archives of internal medicine*, 123(1), 39-47.
doi:[10.1001/archinte.1969.00300110041007](https://doi.org/10.1001/archinte.1969.00300110041007)
- Rashidi, A. y Fisher, SI. (2015). FISH-negative, cytogenetically cryptic acute promyelocytic leukemia. *Blood cancer journal*, 5(6), e320. <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.47>
- Redner, R.L. (2002). Variations on a theme: the alternate translocations in APL. *Leukemia*, 16(10), 1927-1932. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402720>
- Rego, E.M. y Jácomo, R.H. (2011). Epidemiology and treatment of acute promyelocytic leukemia in Latin America. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 3(1), e2011049. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.049>
- Ren, F., Zhang, N., Xu, Z., Xu, J., Zhang, Y., Chen, X., Tan, Y., Chang, J. y Wang, H. (2018). The CD9+ CD11b- HLA-DR- immunophenotype can be used to diagnose acute promyelocytic leukemia. *International journal of laboratory hematology*, 41(2), 168-175.
<https://doi.org/10.1111/ijlh.12929>
- Ribeiro, R.C. y Rego, E. (2006). Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2006(1), 162-168.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.162>

- Rice, K.L. y de Thé, H. (2014). The acute promyelocytic leukaemia success story: curing leukaemia through targeted therapies. *Journal of internal medicine*, 276(1), 61-70. <https://doi.org/10.1111/joim.12208>
- Rizzatti, E.G., Garcia, A.B., Portieres, F.L., Silva, D.E., Martins, S.L. y Falcão, R.P. (2002). Expression of CD117 and CD11b in bone marrow can differentiate acute promyelocytic leukemia from recovering benign myeloid proliferation. *American journal of clinical pathology*, 118(1), 31-37. <https://doi.org/10.1309/6U82-2WNG-4KX3-HBMA>
- Roca, A. (2001) Universidad de Oviedo. Nomenclatura de la Citogenética Humana. Recuperado el 28 de octubre de 2023, de https://www.unioviado.es/A.Roca/anexos/NOMENCLATURA_DE_LA_CITOGENETICA_HUMANA.pdf
- Rohr, S.S., Pelloso, L.A., Borgo, A., de Nadai, L.C., Yamamoto, M., Rego, E.M. y Chauffaille, M. (2012). Acute promyelocytic leukemia associated with the PLZF-RARA fusion gene: two additional cases with clinical and laboratorial peculiar presentations. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 29(4), 2345-2347. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-0147-y>
- Rowley, J.D., Golomb, H.M. y Dougherty, C. (1977). 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet (London, England)*, 1(8010), 549-550. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91415-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91415-5)
- Ruiz-Argüelles, G.J., Garcés-Eisele, J., Reyes-Núñez, V., Gómez-Rangel, J.D. y Ruiz-Delgado, G.J. (2004). More on geographic hematology: the breakpoint cluster regions of the

PML/RARalpha fusion gene in Mexican Mestizo patients with promyelocytic leukemia are different from those in Caucasians. *Leukemia & lymphoma*, 45(7), 1365-1368.
<https://doi.org/10.1080/10428190310001657344>

Sagrillo, M.R., Cardoso, S.H., Silva, L.R.J., Graça, C.H.N., Ferreira, E., Hamerschlak, N., Guerra, J.C.C., Bacal, N.S., Andrade, J.A.D. y Borovik, C.L. (2005). Leucemia promielocítica aguda: caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular (FISH). *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 27(2), 94-101.
<https://doi.org/10.1590/S1516-84842005000200008>

Sainty, D., Liso, V., Cantù-Rajoldi, A., Head, D., Mozziconacci, M.J., Arnoulet, C., Benattar, L., Fenu, S., Mancini, M., Duchayne, E., Mahon, F.X., Gutierrez, N., Birg, F., Biondi, A., Grimwade, D., Lafage-Pochitaloff, M., Hagemeijer, A. y Flandrin, G. (2000). A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood*, 96(4), 1287-1296.
<https://doi.org/10.1182/blood.V96.4.1287>

Sanz, M.A., Grimwade, D., Tallman, M.S., Lowenberg, B., Fenau, P., Estey, E.H., Naoe, T., Lengfelder, E., Buchner, T., Dohner, H., Burnett, A. y Lo-Coco, F. (2009). Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 113(9), 1875-1891. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150250>

Sanz, M.A., Lo-Coco, F., Martín, G., Avvisati, G., Rayón, C., Barbui, T., Díaz-Mediavilla, J., Fioritoni, G., González, J.D., Liso, V., Esteve, J., Ferrara, F., Bolufer, P., Bernasconi, C.,

- González, M., Rodeghiero, F., Colomer, D., Petti, M.C., Ribera, J.M. y Mandelli, F. (2000). Definition of relapse risk and role of non anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*, 96(4), 1247-1253. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.4.1247>
- Sanz, M.A. y Montesinos, P. (2010). Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis research*, 125 Suppl 2, S51-S54. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70013-X](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70013-X)
- Saultz, N.J. y Garzon, R. (2010). Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. *Journal of clinical medicine*, 5(3), 33. <https://doi.org/10.3390/jcm5030033>
- Sheer, D., Solomon, E., Greaves, M.F. y Lister, T.A. (1982). 15/17 chromosome translocation in acute promyelocytic leukemia. *Cancer genetics and cytogenetics*, 5(4), 353-354. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(82\)90100-5](https://doi.org/10.1016/0165-4608(82)90100-5)
- Shehzad, S., Nadeem, M., Shan, S. y Shamsi, T.S. (2016). Ring Chromosome 10 in a Case of Acute Promyelocytic Leukemia. *Journal of college of physicians surgeons-Pakistan*, 26(11), 941-942. Recuperado el 28 de octubre de 2023, de https://www.researchgate.net/publication/311772345_Ring_Chromosome_10_in_a_Case_of_Acute_Promyelocytic_Leukemia
- Shepshelovich, D., Oniashvili, N., Parnes, D., Klein, A., Muchtar, E., Yeshaya, J., Aviram, A., Rabizadeh, E. y Raanani, P. (2015). Acute promyelocytic leukemia with isochromosome 17q and cryptic PML-RARA successfully treated with all-trans retinoic acid and arsenic

trioxide. *Cancer genetics*, 208(11), 575-579.
<https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2015.08.001>

Siahbani, S., Safaei, A., Faghih, M., Hosseini, M., Fendereski, A., Valibeigi, B. y Monabati, A. (2023). Different Isoforms of PML-RARA Chimeric Protein in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Survival Analysis per Demographic Characteristics, Clinicohematological Parameters, and Cytogenetic Findings. *Iranian journal of pathology*, 18(4), 456–475. <https://doi.org/10.30699/IJP.2023.20007229.3145>

Sirulnik, A., Melnick, A., Zelent, A. y Licht, J.D. (2003). Molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia and APL variants. *Best practice & research. Clinical haematology*, 16(3), 387-408. [https://doi.org/10.1016/s1521-6926\(03\)00062-8](https://doi.org/10.1016/s1521-6926(03)00062-8)

Stasi, R., Bruno, A., Venditti, A., Del Poeta, G., Aronica, G., Cox, M.C., Maffei, L., Catalano, G., Zangrilli, D. y Amadori, S. (1997). A microgranular variant of acute promyelocytic leukemia with atypical morpho-cytochemical features and an early myeloid immunophenotype. *Leukemia research*, 21(6), 575-580. [https://doi.org/10.1016/s0145-2126\(97\)00094-5](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(97)00094-5)

Stein, E., McMahon, B., Kwaan, H., Altman, J.K., Frankfurt, O. y Tallman, M.S. (2009). The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best practice & research. Clinical haematology*, 22(1), 153-163. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.12.007>

Sukhai, M.A., Thomas, M., Xuan, Y., Chan, L.S., Hamadanizadeh, S.A., Zhang, T., Bharadwaj, R.R., Schuh, A.C., Wells, R.A. y Kamel-Reid, S. (2008). Evidence of functional interaction

- between NuMA-RARalpha and RXRalpha in an in vivo model of acute promyelocytic leukemia. *Oncogene*, 27(34), 4666-4677. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.106>
- Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J. (Eds). (2017). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. (4^a ed.). IARC.
- Szilvassy, S.J. (2003). The biology of hematopoietic stem cells. *Archives of medical research*, 34(6), 446-460. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2003.06.004>
- Tallman, M.S., Abutalib, S.A. y Altman, J.K. (2007). The double hazard of thrombophilia and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 33(4), 330-338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-976168>
- Tallman, M.S. y Altman, J.K. (2009). How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 114(25), 5126-5135. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-216457>
- Tallman, M.S., Hakimian, D., Snower, D., Rubin, C.M., Reisel, H. y Variakojis, D. (1993). Basophilic differentiation in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*, 7(4), 521-526. Recuperado el 28 de octubre de 2023, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7710454/>
- Testa, J.R., Golomb, H.M., Rowley, J.D., Vardiman, J.W. y Sweet, D.L.Jr. (1978). Hypergranular promyelocytic leukemia (APL): Cytogenetic and ultrastructural specificity. *Blood*, 52(2), 272-280. <https://doi.org/10.1182/blood.V52.2.272.272>

- Testa, U. y Lo-Coco, F. (2016). Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients. *Annals of hematology*, 95(5), 673-680. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2622-1>
- Tirado, C.A., Golembiewski-Ruiz, V., Horvatinovich, J., Moore, J.O., Buckley, P.J., Stenzel, T.T. y Goodman, B.K. (2003). Cytogenetic and molecular analysis of an unusual case of acute promyelocytic leukemia with a t(15;17;17)(q22;q23;q21). *Cancer genetics and cytogenetics*, 145(1), 31-37. [https://doi.org/10.1016/S0165-4608\(03\)00027-X](https://doi.org/10.1016/S0165-4608(03)00027-X)
- Touzet, L., Dumezy, F., Roumier, C., Berthon, C., Bories, C., Quesnel, B., Preudhomme, C. y Boyer, T. (2019). CD9 in acute myeloid leukemia: Prognostic role and usefulness to target leukemic stem cells. *Cancer medicine*, 8(3), 1279-1288. <https://doi.org/10.1002/cam4.2007>
- Umeda, M., Nojima, Z., Yamaguchi, R., Kato, M., Yamauchi, M. y Shirai, T. (1987). Two cases of acute promyelocytic leukemia with marked basophilia-a variant type of APL with the capability of differentiating into basophils. *Rinsho Ketsueki*, 28(11), 2004-2009. <https://doi.org/10.11406/rinketsu.60.1148>
- Vardiman, J.W., Harris, N.L. y Brunning, R.D. (2002). The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, 100(7), 2292-2302. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1199>
- Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., Harris, N.L., Le Beau, M.M., Hellmström-Lindberg, E., Tefferi, A. y Bloomfield, C.D. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and

acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114(5), 937-951.

<https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>

Veiga de Cabo, J., De la Fuente, E. y Zimmermann, M. (2008) Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 54(210), 81 – 88. Recuperado el 28 de octubre de 2023, de

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000100011&lng=es&tlng=es

Villa, R., De Santis, F., Gutiérrez, A., Minucci, S., Pelicci, P.G. y Di Croce, L. (2004). Epigenetic gene silencing in acute promyelocytic leukemia. *Biochemical pharmacology*, 68(6), 1247-

1254. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.05.041>

Villela, L. y Bolaños-Meade, J. (2011). Acute Myeloid Leukaemia. *Drugs*, 71(12), 1537–1550.

<https://doi.org/10.2165/11593060-000000000-00000>

Vitoux, D., Nasr, R. y de Thé, H. (2007). Acute promyelocytic leukemia: new issues on pathogenesis and treatment response. *The international journal of biochemistry & cell*

biology, 39(6), 1063-1070. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.01.028>

Vu, M. P., Nguyen, C. N. y Vu, H. (2022). Cytogenetic Influence on Prognosis in Acute Promyelocytic Leukaemia: A Cohort Study in Vietnam. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 15(4), 151–153. Recuperado de:

<https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2021.06.003>

- Waas, B. y Maillard, I. (2017). Fetal hematopoietic stem cells are making waves. *Stem cell investigation*, 4, 25. <https://doi.org/10.21037/sci.2017.03.06>
- Wan, T.S., Chim, C.S., So, C.K., Chan, L.C. y Ma, S.K. (1999). Complex variant 15;17 translocations in acute promyelocytic leukemia. A case report and review of three-way translocations. *Cancer genetics and cytogenetics*, 111(2), 139-143. [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(98\)00230-1](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(98)00230-1)
- Wan, T.S., Ma, S.K., Au, W.Y., Liu, H.S., Chan, J.C. y Chan, L.C. (2003). Trisomy 21 and other chromosomal abnormalities in acute promyelocytic leukemia. *Cancer genetics and cytogenetics*, 140(2), 170-173. [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(02\)00684-2](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(02)00684-2)
- Wang, Z.Y. y Chen, Z. (2008). Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*, 111(5), 2505-2515. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-102798>
- Watson, J.V. (1991). *Introduction to Flow Cytometry*. Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511565090>
- Wen, L., Xu, Y., Yao, L., Wang, N., Wang, Q., Liu, T., Pan, J., Cen, J., Zhou, H., Miao, M., Shao, Y. W., Wang, X., Wang, X., Ruan, C., Wu, D., & Chen, S. (2019). Clinical and molecular features of acute promyelocytic leukemia with variant retinoid acid receptor fusions. *Haematologica*, 104(5), e195–e199. Recuperado de: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205369>
- Wilde, J.T. y Davies, J.M. (1990). Haemostatic problems in Acute Leukaemia. *Blood reviews*, 4(4), 245-251. [https://doi.org/10.1016/0268-960x\(90\)90004-c](https://doi.org/10.1016/0268-960x(90)90004-c)

- Won, D., Shin, S.Y., Park, C.J., Jang, S., Chi, H.S., Lee, K.H., Lee, J.O. y Seo, E.J. (2013). OBFC2A/RARA: a novel fusion gene in variant acute promyelocytic leukemia. *Blood*, *121*(8), 1432-1435. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-423129>
- Xu, F., Yin, C.X., Wang, C.L., Jiang, X.J., Jiang, L., Wang, Z.X., Yi, Z.S., Huang, K.K. y Meng, F.Y. (2014). Immunophenotypes and immune markers associated with acute promyelocytic leukemia prognosis. *Disease markers*, *2014*, 421906. <https://doi.org/10.1155/2014/421906>
- Yamamoto, K., Hamaguchi, H., Kobayashi, M., Tsurukubo, Y. y Nagata, K. (1999). Terminal Deletion of the Long Arm of Chromosome 9 in Acute Promyelocytic Leukemia with a Cryptic PML/RAR a Rearrangement. *Cancer genetics and cytogenetics*, *113*(2), 120-125. [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(99\)00015-1](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00015-1)
- Yamamoto, Y., Tsuzuki, S., Tsuzuki, M., Handa, K., Inaguma, Y. y Emi, N. (2010). BCOR as a novel fusion partner of retinoic acid receptor alpha in a t(X;17)(p11;q12) variant of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, *116*(20), 4274-4283. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-264432>
- Zeng, H., Dong, H. B., Zhang, Q. G., Zhou, M., Zhang, Q., Chen, L. X., Yuan, C. Y., Jiang, R. R., Liu, J. W., Ou-Yang, J., He, J. y Chen, B. (2023). Additional cytogenetic abnormalities in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia predict inferior event-free survival. *Cancer medicine*, *12*(17), 17766–17775. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/cam4.6398>

- Zhang, Y.L., Jiang, M., Luan, S.Q., Liu, S.Y., Wan, J.H., Wan, L.G. y Zhang, Z.L. (2018). The novel three-way variant t(6;17;15)(p21;q21;q22) in acute promyelocytic leukemia with an FLT3-ITD mutation: A case report. *Oncology letters*, 16(5), 6121-6125. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9413>
- Zhou, G.B., Chen, S.J. y Chen, Z. (2005). Acute promyelocytic leukemia: a model of molecular target based therapy. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 10 Suppl 1, 270-280. <https://doi.org/10.1080/10245330512331390519>
- Zhou, Y., Jorgensen, J.L., Wang, S.A., Ravandi, F., Cortes, J., Kantarjian, H.M., Medeiros, L.J. y Konoplev, S. (2012). Usefulness of CD11a and CD18 in flow cytometric immunophenotypic analysis for diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *American journal of clinical pathology*, 138(5), 744-750. <https://doi.org/10.1309/AJCPQU9R3FSLKFMI>
- Zhong, S., Salomoni, P. y Pandolfi, P. (2000). The transcriptional role of PML and the nuclear body. *Nature cell biology*, 2(5), E85-E90. <https://doi.org/10.1038/35010583>

IX. ANEXOS

9.1. Anexo A.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS DEL PACIENTE

1. Nombre y apellidos:
2. Número de H.C.:
3. Edad/sexo:
4. Antecedentes patológicos:
5. Tiempo de enfermedad:
6. Tratamiento previo:
7. Manifestaciones clínicas:
8. Fecha de ingreso:
9. Fecha de último movimiento:
10. Enfermedades secundarias:
11. Estudio de laboratorio clínico:

DATOS DE ESTUDIO DE INMUNOFENOTIPO

1. Resultado de estudio morfológico en médula ósea
Fecha de estudio:
Conclusión diagnóstica:
2. Resultado de estudio inmunofenotípico
Fecha de estudio:
Conclusión diagnóstica:
3. Porcentaje de blastos:% células complementarias
4. Expresión de marcadores inmunofenotípicos:
Positivo (P) - Parcialmente positivo (PA) - Negativo (N)

- Marcador leucocitario común	CD45			
- Marcadores de inmadurez:	CD34	CD117	HLA-DR	CD11a
- Marcadores mieloides:	CD13	CD33	CD15	CD18
	MPO	CD65		
- Marcadores mielomonocítico:	CD64	CD14	CD11b	CD11c
- Marcadores linfoides:	CD19	CD4	CD7	CD2
	CD56	CD79a	CD9	

DATOS DE ESTUDIO CITOGÉNÉTICO

1. Fecha de estudio :
2. Características del cultivo
 - Muestra : médula ósea
 - Medio de cultivo :
 - Tiempo de cultivo :
 - Tipo de bandeo : GTG
 - Número de metafases analizadas:
3. Resultado del cariotipo - Conclusión diagnóstica:

9.2. Anexo B.



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN Y LA IMPUNIDAD"

Lima, 07 de junio del 2019

CARTA N° 089-2019-CRPI-DI-DICON/INEN

T.M.
CRISTHIAN DEL VALLE HORNA
Investigador Principal
Presente.-

De nuestra consideración:

Es grato dirigirnos a usted para saludarle cordialmente y a la vez informarle que el Comité Revisor de Protocolos de Investigación del INEN, ha revisado y **APROBADO** el trabajo de Investigación Titulado: "CARACTERIZACIÓN CITOGÉNICA Y RELACIÓN CON INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA) DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (INEN) PERIODO 2010-2017". INEN 19-52.

Sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente,

M.C. Fernando Valencia Juárez:
Presidente(e) del CRPI-INEN

M.C. Elizabeth Díaz Pérez de Valtolina
Miembro Titular del CRPI-INEN

Mg. Álvaro Díaz Cárdenas
Miembro Titular del CRPI-INEN

M.C. Alicia Ávalos Rosas
Miembro Suplente del CRPI-INEN



Cc/Archivo
lc.

9.3. Anexo C.

Matriz de consistencia

Título	Planteamiento del problema	Objetivos del estudio	Variables	Indicadores	Diseño metodológico			
<p>Caracterización diagnóstica de la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) período 2010 - 2017</p>	<p>Problema general</p> <p>¿Cuáles son las características diagnósticas de los pacientes con LPA en el INEN, período 2010 – 2017?</p> <p>Problemas específicos</p> <p>a. ¿Cuáles son las alteraciones citogenéticas estructurales y numéricas más frecuentes en los pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 – 2017?</p> <p>b. ¿Cuáles son las características inmunofenotípicas más frecuentes en los pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 – 2017?</p> <p>c. ¿Cuál es la frecuencia de expresión de los diferentes tipos de isoformas del gen de fusión PML-RARA encontrado en los pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 – 2017?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Describir las características diagnósticas de los pacientes con LPA en el INEN, período 2010 – 2017.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>a. Describir las alteraciones citogenéticas estructurales y numéricas más frecuentes en los pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 – 2017.</p> <p>b. Describir las características inmunofenotípicas más frecuentes en los pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 – 2017.</p> <p>c. Describir la frecuencia de expresión de los diferentes tipos de isoformas del gen de fusión PML-RARA encontrado en los pacientes con LPA del INEN durante el período 2010 – 2017.</p>	<p>Caracterización diagnóstica</p> <table border="1" data-bbox="784 846 979 1045"> <tr> <td>Dimensión citogenética</td> </tr> <tr> <td>Dimensión inmunofenotípica</td> </tr> <tr> <td>Dimensión molecular</td> </tr> </table>	Dimensión citogenética	Dimensión inmunofenotípica	Dimensión molecular	<p>Informe(s) y/o resultado(s) de estudio(s) referido en H.C. de pacientes</p>	<p>Diseño metodológico</p> <p>Tipo de estudio Descriptivo, retrospectivo de corte transversal</p> <p>Diseño de estudio No experimental</p> <p>Área de estudio INEN</p> <p>Población Pacientes atendidos en el INEN, período 2010 - 2017</p> <p>Muestra Resultados diagnósticos de pacientes atendidos en el INEN, período 2010 - 2017.</p>
Dimensión citogenética								
Dimensión inmunofenotípica								
Dimensión molecular								