

57
2a'



Universidad Nacional Autónoma
de México

Facultad de Estudios Superiores
CUAUTITLÁN



**“LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA
(REVISION MONOGRAFICA)”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

P R E S E N T A

MARIA EUGENIA RAMIREZ RUMBO

ASESOR: Q.F.B. IDALIA AVILA MIYAZAWA

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1983

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pág.
I. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	1
II. GENERALIDADES	4
IIa. DEFINICION	4
IIb. ETIOLOGIA	4
IIc. CLASIFICACION	7
III. HISTORIA DE LA LEUCEMIA PROMIELOCITICA	
AGUDA	14
IV. OBJETIVOS	16
V. EPIDEMIOLOGIA	18
VI. CUADRO CLINICO	19
VII. PRUEBAS DIAGNOSTICAS	21
VIII. COMPLICACIONES	32
IX. TRATAMIENTO	40
X. VARIANTE MICROGRANULAR DE LA LEUCEMIA	
PROMIELOCITICA AGUDA	48
XI. CONCLUSIONES	50
XII. BIBLIOGRAFIA	55

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

	Pág.
CUADRO I: CLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS SEGUN LA FAB	9
CUADRO II: CLASIFICACION MIC.	13
FIGURA 1: PROMIELOCITOS HIPERGRANULARES	23a.
FIGURA 2: CUERPOS DE AUER	23b.
FIGURA 3: REACCION DE PAS NEGATIVA EN LPA	25a.
FIGURA 4: REACCION POSITIVA DE SUDAN NEGRO "B" EN LPA	25a.
FIGURA 5: TINCION DE FAAFA CON ANTICUERPO MONO- CLONAL My7 y My9	29a.
FIGURA 6: MICROSCOPIA ELECTRONICA EN LPA	29b.
CUADRO III: CITOQUIMICA EN LPA	30
CUADRO IV: ESQUEMAS POLIQUIMIOTERAPEUTICOS EN LA LPA	44

INDICE DE ABREVIATURAS

PAS	Acido peryclico de Schiff
ADR	Adriamicina
Ara-c	Arabinósido de citocina
TAT	Complejo trombina-antitrombina
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
FAP	Fibrinopeptido A
FAB	Grupo Franco Americano Britanico
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
MTX	Metrotexato
6/MP	6-mercaptopurina
FDP	Productos de degradación de fibrinógeno-fibrina
PDR	Prednisona
TTP	Tiempo parcial de tromboplastina
TP	Tiempo de protrombina
TT	Tiempo de Trombina
MIC	Trabajo morfológico y citogenético e inmunológico
t	Translocación
FAAFA	Fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Identificar una leucemia no ha sido fácil sobre todo si consideramos que a través del tiempo no se ha contado con todos los medios necesarios para hacerlo. La leucemia probablemente es tan antigua como la humanidad. Entre los primeros en sospecharla allá por 1827 fue Velpeau, quien gracias a la publicación que hizo de un caso postmortem, describió las características de lo que ahora conocemos como Leucemia Granulocítica Crónica, incluyendo un bazo que pesaba 4.5 kg. En 1835 Barth informó un caso similar, con la particularidad de que Alexandre Donné estudió microscópicamente la sangre encontrando gran cantidad de corpúsculos blancos y publicó en 1844 una monografía al respecto: no obstante, a quienes la historia médica les da el crédito son a David Craige y a John Huges Bennett, los cuales en la ciudad de Edimburgo en el año de 1845 y por separado, informaron casos similares con gran hepatoesplenomegalia y aumento en la sangre de globulos de materia purulenta, y los publicaron en el Edinbourg Medical and Surgical Journal del primero de octubre de 1845. Craige le llamo a este cuadro leucocitemia (64). En el mismo año Rudolph Virchow estudió un caso similar, describiendo la sangre como una sustancia blanco amarillenta casi verdosa con escasos glóbulos rojos a la que llamo weises blut (sangre blanca) y dos años mas tarde en un trabajo publicado introdujo el

término leucemia, separandolo definitivamente de los procesos piémicos. Por la misma época se introdujo el término leucocito para referirse al glóbulo blanco (64). En 1846 Fuller describió el primer caso en vida de un paciente leucémico al analizar su sangre, ya que todos los anteriores se habían estudiado postmortem. Para 1852 Bennett publicó una monografía con 37 casos, de los cuales 17 se habían diagnosticado en vida. En 1858, Virchow había podido diferenciar aquellos casos con aumento transitorio de leucocitos y había caracterizado dos formas clínicas de las leucemias crónicas: la esplénica y la linfática (64). La primera observación de la leucemia aguda se debe a Friedreich en 1857. Este nuevo cuadro fue difícil de aceptar ya que para entonces solo se aceptaba la enfermedad como crónica, de tal forma que en 1889 Epstein publicó un caso y posteriormente logró recopilar 16 mas. Dos avances importantes que aparecieron antes de la publicación anterior fueron: entre 1870 y 1878 Newman encontró que en todos los casos la médula ósea participaba muy activamente; por otra parte en 1877, Paul Erlich descubre que los colorantes de la anilina pueden contrastar las células al colorear los leucocitos, para entonces se pudieron identificar todas sus variedades como las conocemos ahora en la sangre normal y también en algunas variedades de leucemia, con este descubrimiento podemos decir que se inicio la "clasificación Morfológica de las Leucemias" (64).

En 1947 llegó la citoquímica, Wagner describió la tinción de P.A.S. y en el mismo año Cazalla Peroxidasa. En 1848 Rheingold y Wislocki describieron la tinción de Sudan Negro B; con ello se ha mejorado importantemente el porcentaje de certeza en el diagnóstico morfológico de las leucemias agudas (64).

En 1965 Marcel Bessis publica sus primeras observaciones en microscopia electrónica, con lo que se mejora casi en un 100% la certeza del diagnóstico cuando se acompaña de la citomorfología y la citoquímica (64).

Como vemos la leucemia es muy antigua y en un poco más de un siglo y medio se han venido desentrañando los misterios que desarrolla esta enfermedad la cual ahora se puede entender así como diagnosticar mejor: y en el terreno terapéutico los avances nos muestran que algunas formas se pueden curar, pero aun no es todo; trabajos recientes hacen suponer que en la leucemia se encuentran los secretos de la vida, la muerte y de la eterna juventud.

II. GENERALIDADES

IIa. DEFINICION

Las neoplasias hematológicas ocupan un lugar preponderante en la patologia oncológica como causa de morbimortalidad importante en el mundo y en nuestra poblacion. La leucemia es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación incontrolada y acumulación de los precursores de la médula ósea hematopoyética, suprimandose la hematopoyesis normal y produciendose la invasión de otros tejidos (66, 14).

IIb. ETIOLOGIA

Aunque no existe una precisa demostración de las causas que quizas tengan relación con la etiología de las leucemias, cabe presumir que las leucemias son consecuencia de la interacción de varios factores:

a) Exposición a diversos agentes químicos.

Destacan los agentes antineoplásicos por su conocido efecto sobre el DNA. A medida que los pacientes afectados de cancer empezaron a tener remisión completa y sobrevida de larga duración, los efectos carcinogénicos de estos agentes

se hicieron patentes. Otro grupo de fármacos con potencial leucemógeno corresponde a aquéllos que son capaces de inducir alteraciones sobre la serie granulocítica, fundamentalmente neutropenia. Entre estos tenemos al cloranfenicol, los derivados del hexaclorociclohexano, fenlibutazona y otros. El benceno y sus derivados constituyen el ejemplo clásico que sugirió la relación entre sustancias químicas de empleo no farmacológico y cáncer. En este grupo también encontramos thiner, cemento, DDT, gasolina blanca xilol y solventes para artes gráficas (4, 16, 98).

b) Exposición a radiación ionizante:

En otro de los factores leucemógenos más conocidos. Una evidencia muy significativa fué la de los sujetos expuestos en Hiroshima y Nagasaki. Estudios realizados indican que la leucemia puede ocurrir de 1 a 2 años después de la exposición con una incidencia máxima de 4 a 8 años después de exposición. Se menciona también que en cuanto más jóvenes y más cerca del epicentro de la bomba, mayor fué la incidencia de desarrollo de leucemia en los sobrevivientes, esto es que aquellos que estuvieron expuestos a dosis mayores de 100 rads tuvieron hasta 23.6 (Hiroshima) y 10.3 (Nagasaki) más probabilidades de desarrollar la enfermedad. Por otro lado se ha reportado que los operarios de equipos de rayos X, radiólogos o técnicos radiólogos tienen 2.5 veces más posibilidades de

desarrollar leucemia que la población no expuesta. Igualmente ocurre con los pacientes que reciben radioterapia para algunos tipos de espondilitis anquilosante, policitemia vera e hipertiroidismo; se calcula que el riesgo se incrementa 14.4 y 13.7 veces más respectivamente para las dos primeras (92).

c) Infección por virus oncogénicos:

Es uno de los factores que en la actualidad tienen más relevancia. Se propone que los virus fundamentalmente aquellos que producen transcriptasa inversa, estimulan o activan un protooncogen, que puede estar encargado de la regulación del crecimiento de la diferenciación de líneas celulares en forma inapropiada (por mutación, rearrreglo genético u otras formas) y esto podría conducir al desarrollo de leucemias. Ejemplos clásicos son el virus de la leucemia humana de células T (HTLV I) (67, 68, 95).

d) Factores genéticos:

En lo que se refiere a factores genéticos, se ha encontrado una relación entre diversas anomalías genéticas y la incidencia de leucemias: En niños con Síndrome de Down el riesgo de leucemia es 15 veces mayor que en la población normal. La frecuencia de leucemia aumenta también en: la Aplasia de la médula ósea congénita tipo Fanconi: Inmunde-

ficiencias congénitas como el síndrome de Bloom, la Ataxia Telangiectásica, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de Patou y la Agranulocitosis de Kastmain (19,85).

Existen otros que ocasionalmente se han asociado con leucemias como son las infecciones maternas durante el embarazo, número de embarazos y la edad materna, la dieta como herencia cultural, el agua de consumo, relación entre familiares leucémicos, materiales de construcción de las viviendas y otros (66).

IIC. CLASIFICACION

La identificación de las leucemias no ha sido fácil sobre todo si consideramos que a través del tiempo no se ha contado con los medios necesarios para hacerlo.

De acuerdo a un criterio puramente morfológico, las leucemias inicialmente se clasifican como:

- Crónicas: Cuando presentan menos del 30% de blastos en la médula ósea (14).

- Agudas: Cuando presentan mas del 30% de blastos en médula ósea (14).

TECIS CON
FALLA DE ORIGEN

En 1975 se formo un grupo corporativo Franco Americano-Británico (F.A.B.) que propuso una forma universal para clasificar a la leucemia aguda con el fin de unificar criterios y determinar patrones de comportamiento evaluables en cualquier lugar. La clasificación se basa en la morfología de las células sobre extensiones medulares y hemáticas, coloreadas por método de Romanowsky. Dependiendo de la célula comprometida las leucemias pueden ser de estirpe linfoide o mieloides (3,9).

Inicialmente la F.A.B. clasificó la leucemia aguda mieloides en seis grupos (M1 a M6) (8) y en 1985 integró a la M7, la leucemia aguda linfoide se divide en tres grupos. (10).

La clasificación citomorfológica de las leucemias se resume en el siguiente cuadro. (Cuadro I).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LEUCEMIAS

AGUDAS	CRONICAS
LINFOBLASTICA	LINFOCITICA
L1	
L2	
L3	
MIELOBLASTICA	
M1	
M2	
M3	MIELOCITICA
M4	O
M5	GRANULOCITICA
M6	
M7	

M1 o Leucemia Mieloblástica indiferenciada:

Esta variedad muestra una clara imagen de diferenciación pero no así de maduración. Presenta blastos sin gránulos o con algunos gránulos azurófilos, se pueden presentar cuerpos de Auer, nucleolos uno o más, la diferenciación esta evidenciada por la positividad a la mieloperoxidas en 3% o mas de los blastos. (8, 9, 14).

M2 o Leucemia mieloblástica con maduración:

La diferencia fundamental con la anterior es una mayor maduración hacia la línea meloide, más del 50% de las células son mieloblastos y promielocitos, se pueden identificar gránulos azurófilos escasos, algunas células muestran cuerpos de Auer (8,9,14).

M3 o Leucemia Promielocítica Aguda:

La mayoría de las células son promielocitos anormales, el núcleo varia grandemente de tamaño y de contorno a menudo es reniforme o bilobulado. El citoplasma está completamente ocupado por una gran cantidad de gránulos azurófilos aberrantes que incluso pueden ocultar el núcleo de la célula. Los cuerpos de Auer están presentes en casi todos los casos y con frecuencia son multiples en una determinada célula (92). Se reporta la existencia de una variedad en la que se encuentra mínima granulación y a la que se denomina variante hipogranular o microgranular (M3v) (21).

M4 o Leucemia Mielomonoblástica:

Muestra blastos tanto de la serie granulocítica como de la monocítica, ambos componentes se hallan presentes cada uno al menos en un 20% del total de los elementos celulares (83).

M5 o Leucemia Monoblástica Pura:

Tiene como componente principal a monoblastos con menos del 20% de mieloblastos. Se conocen dos subtipos: el poco diferenciado (monoblástico), se caracteriza por la presencia de grandes monoblastos. EL subtipo diferenciado que posee monoblastos promonocitos y monocitos, pero la sangre tiene una mayor proporción de monocitos que los observados en la médula ósea donde la célula mas frecuente es el promonocito (65).

M6 o Eritroleucemia:

Tanto la sangre periférica como la médula ósea presentan precursores eritroides, en la médula ósea es mas aparente y ademas existe una gran cantidad de proeritroblastos. La serie roja presenta diseritropoyesis asi como megaloblastosis. Coexistiendo con esta anomalías en la serie roja se encuentra una cantidad de menos del 30% de mieloblastos, mielocitos, monocitos y promielocitos con anomalías diversas que incluyen cuerpos de Auer. La M6 casi siempre progresa a M1, M2 o M4 (8,9,14,65).

M7 o Leucemia Megacrioblástica:

Predomina la proliferación de megacariocitos inmaduros

y plaquetas anormales. Para su diagnóstico se requieren tanto aspirado como, biopsia de médula ósea; debe existir un infiltrado de la estirpe megacariocítica que comprenda el 30% o más de todas las células. La línea megacariocítica debe ser identificada por la reacción de peroxidasa plaquetaria en microscopia electrónica o por la prueba de identificación de anticuerpos monoclonales específicos (9,10,45).

Dado que algunos tipos pueden presentar morfología similares se utilizan técnicas suplementarias como son las tinciones citoquímicas, anticuerpos monoclonales y pruebas citogenéticas. Debido a esto se formó el trabajo de clasificación morfológica inmunológica y citogenética (MIC) en 1986. Este trabajo presenta caracterización inmunocitoquímica de las leucemias, nueva información citogenética de estas y el reconocimiento de la clasificación FAB (121).

En la nomenclaturas MIC la clasificación de la FAB es puesta delante de una diagonal y los cambios cromosómicos característicos de la leucemia son puestos después de la diagonal. Así la clasificación MIC establece 10 subtipos de la leucemia aguda mieloblástica (Cuadro II).

CLASIFICACION

M I C

CAMBIO CARIOTIPICO	MORFOLOGIA FAB	NOMENCLATURA MIC SUGERIDA
t (8:21)	M2	M2/t(8:21)
t (15:17)	M3, M3v	M3/t(15:17)
t. (11q)	M5a	M6a/t(11q)
inv (16)	M3 Eo	M4Eo/inv(16)
t (9:22)	M1	M1/t(9:22)
t (6:9)	M2	M2/t(6:9)
inv (3)	M1	M1/inv(3)
t (8:16)	M5b	M5b/t(8:16)
t (12p)	M2 con basofilia	M3 baso/t(12p)
+ 4	M4	M4/+4

t = translocación

inv = inversión

+4 = trisomia 4

III. HISTORIA DE LA LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA

Dentro del grupo de las leucemias agudas mieloblásticas el subtipo M3 (Leucemia Promielocítica Aguda) llama la atención dadas sus características particulares y por ser uno de los tipos mas agresivos y de mayor mal pronóstico que los otros subtipos. La leucemia promielocítica aguda está caracterizada por la presencia de promielocitos atípicos en la médula ósea y sangre periférica, una alta incidencia de episodios hemorrágicos que son asociados con una COagulación Intravascular Diseminada (CID) (20,28,106).

La diatesis hemorrágica inicialmente fue reportada por Risak en 1935, Croizat en 1949 y Stormorken en 1956. Hillestad en 1957 describió a tres pacientes con leucemia aguda mieloblástica quienes presentaban promielocitos atípicos, hipofibrinogenemia y hemorragia grave y acuñó el término Leucemia Promielocítica Aguda. En 1963 Rosenthal informó de 17 pacientes con Leucemia Promielocítica aguda quienes presentaron principalmente hemorragia y cursaron con hipofibrinogenemia, sin evidencia de fibrinolisis, lo que sugería que el mecanismo fisiopatogénico era el aumento en la utilización del fibrinógeno (65,101).

Didisheim en 1964, describió dos pacientes con leucemia promielocítica aguda que cursaron con trombocitopenia, deficiencia de fibrinógeno y de factor V; en uno de los pacientes había además deficiencia de protrombina, sin evidencia de actividad fibrinolítica, estos defectos desaparecieron durante la remisión, sin embargo al revisar 86 casos con otro tipo de leucemias no se encontró deficiencia de fibrinógeno en ninguno pero en 8 había deficiencia de protrombina y de factor V (35).

IV. OBJETIVOS

- 1.- Determinar la frecuencia de la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA).
- 2.- Identificar las principales manifestaciones clínicas más comunmente presentadas en la LPA.
- 3.- Identificar las principales causas de muerte en la LPA.
- 4.- Identificar las pruebas diagnósticas más idóneas para la LPA.
- 5.- Conocer el porcentaje de pacientes con LPA que desarrollan Coagulación Intravascular Diseminada (CID).
- 6.- Conocer la patogenia de la CID.
- 7.- Identificar las pruebas de coagulación más comunmente afectadas en la LPA.
- 8.- Determinar si existe correlación entre el número de promielocitos en la médula ósea al momento del diagnóstico y algunas pruebas de tendencia hemorrágica.

9.- Identificar los diferentes esquemas de quimioterapia usados y su eficacia.

10.- Determinar el tratamiento de la LPA así como el de la coagulopatía.

11.- Identificar los valores pronósticos de la LPA.

12.- Identificar y diferenciar que existe una variante microgranular de la LPA.

13.- Actualizar los conocimientos tanto de la neoplasia como de la CID presentada.

14.- Comprender que la LPA es una forma única de las leucemias mieloblásticas agudas.

15.- Exponer la utilización de criterios para la identificación de la LPA.

16.- Conocer el porcentaje de remisión así como el de sobrevida de la LPA.

17.- De acuerdo con los objetivos mencionados proponer medidas terapéuticas tendientes a mejorar la respuesta al tratamiento y por lo tanto la sobrevida.

V. EPIDEMIOLOGIA

No se conocen estadísticas precisas de la frecuencia de la leucemia aguda en nuestro medio; sin embargo el Registro Nacional del Cáncer dio a conocer en 1983 que, en el Distrito Federal, el grupo de leucemias y linfomas en niños y adultos varones ocupó el primer lugar entre los padecimientos neoplásicos y en mujeres adultas únicamente fue superado por los carcinomas cervico uterino y mamario. En los Estados Unidos de Norteamérica se calcula una incidencia del 5.3 a 7.7 casos por cada 100,000 habitantes; se estima que en promedio ocurren alrededor de 10,000 casos nuevos por año y uno de los datos más impresionantes es el incremento de la incidencia de 2.4/100,000 habitantes en 1964 a 6.6/100,000 habitantes para 1970.

Las leucemias mieloblásticas son más frecuentes por arriba de la cuarta década de la vida; se considera que 80% de las leucemias agudas corresponde a leucemias agudas mieloblásticas después de esta edad, a pesar de que la frecuencia global de leucemias agudas disminuye en forma muy notable después de la quinta década de la vida (1,12).

La incidencia de la Leucemia Promielocítica Aguda en la literatura es del 6% de todas las leucemias y del 13% de las leucemias mieloblásticas agudas (73).

VI. CUADRO CLINICO

Los signos y síntomas dependen del grado de infiltración leucémica tanto a nivel de la médula ósea como a nivel extramedular. Una gran mayoría de los pacientes presentan a su ingreso la triada clásica de: Síndrome Anémico, Hemorrágico y Febril. La invasión a la médula ósea de las células leucémicas produce:

a) Síndrome anémico que se manifiesta por palidez de tegumentos y mucosas, fatigabilidad, cefalea, acúfenos, fosfenos, disnea, taquicardia, soplo de características funcionales. La presencia del síndrome anémico se reporta en la literatura de un 75% a un 95% (70,73,118).

b) Síndrome hemorrágico: que se manifiesta por equimosis, petequias, sangrado a nivel de sistema nervioso central, hematuria gingivorragias, hemorragia gastrointestinal y metrorragia (33,73).

c) Síndrome febril: alrededor del 50% de los pacientes presentan por lo menos un foco infeccioso clínicamente detectable a su ingreso, principalmente de vías respiratorias superiores o tubo digestivo. Aunque existen reportes de que el síndrome febril puede ser independiente a algún foco infec-

cioso (42,19).

Las manifestaciones clínicas debidas a la infiltración extramedular se caracteriza por esplenomegalia y hepatomegalia, se reporta que este aumento de volumen es con menor frecuencia que en otros tipos de leucemias agudas mieloblásticas (15%). Las adenomegalias estan generalmente ausentes así como el infiltrado en encias o piel (25,38).

El principal sitio afectado por la hemorragia es la piel (84%) en seguida en orden decreciente, de encias (52%), aparato genitourinario (37%) y fondo de ojo (36%) (14,50,77).

Los pacientes pueden cursar con dolor óseo (60%) como consecuencia de la proliferación expansiva a menudo con afección del periostio y superficies articulares (50,77).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VII. PRUEBAS DIAGNOSTICAS

El examen acucioso de la sangre periférica permite establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos, aunque el diagnóstico definitivo se debe hacer en médula ósea.

- Biometria Hemática:

Los niveles de hemoglobina son variables y fluctúan entre los 5 y 16 gr/dl (28).

La cuenta leucocitaria generalmente es menor que la encontrada en otros tipos de leucemias agudas mieloblásticas, hay reportes con rangos desde 800 a 122,000/mm³ aunque puede presentarse leucopenia en el 59% de los casos leucocitosis en el 29% de los casos (74). Se dice que la variante M3v es comunmente asociada con una cuenta elevada de leucocitos, mientras que la forma típica hipergranular frecuentemente es asociada con leucopenia (106).

Cuenta plaquetaria: La trombocitopenia por lo general es mas grave que en otros tipos de leucemia mieloblástica aguda ya que se presenta en el 100% de los casos al momento del diagnóstico con valores entre 10,000 y 60,000/mm³ (50,74, 99).

Cuenta diferencial: por lo general se encuentran blastos y promielocitos atípicos en la sangre periférica, aunque predominan los segundos (50,74). Los demás elementos leucocitarios normales se encuentran disminuidos pero la neutropenia es la de mayor repercusión clínica. En cuanto a anomalías eritrocitarias no son tan frecuentes como en otros casos de CID de otra etiología (99). La cifra de blastos es muy variable; sin embargo existe un consenso general con respecto a la existencia de una relación directa entre el porcentaje de blastos en sangre periférica y la cifra leucocitaria; a mayor leucocitosis mayor porcentaje de blastos periféricos e incluso mayor grado de neutropenia (92).

El porcentaje de reticulocitos se encuentra comúnmente disminuido (90).

Todas las circunstancias anteriores se dan como consecuencia de la proliferación en la médula ósea de células inmaduras principalmente los promielocitos los cuales abaten a las demás líneas celulares (74).

Médula ósea: El aspirado de la médula ósea muestra comúnmente hiperplasia, esto como ya se mencionó es a expensas de la proliferación de promielocitos atípicos, las series granulocítica, linfocítica y megacariocítica se encuentran disminuidas o ausentes. El porcentaje de mieloblastos

varía desde 0% a 55% y el porcentaje de promielocitos oscila entre 38% y 94% (50,74). Los promielocitos miden de 12 a 25 micras, su núcleo es redondo u oval y existen reportes de formas nucleares bilobuladas o reniforme, estas últimas sobre todo en la variante microgranular (84), el núcleo es de tamaño grande y excéntrico con cromatina abierta y varios nucleólos; el citoplasma es abundante y basófilo que se encuentra casi totalmente relleno con gránulos azurofilicos, estos gránulos son usualmente mas largos que los gránulos de los promielocitos normales (72,94), figura 1. Los gránulos pueden mostrar dos tipos de distribución: 1) gránulos densos polarizados a un extremo de la célula desplazando al núcleo y 2) gránulos que llenan al citoplasma, cubren el núcleo y dificultan la visualización de la cromatina (12). Los promielocitos generalmente presentan cuerpos de Auer que con frecuencia son múltiples y se agrupan en forma de paquetes o haces, figura 2. (84).

Los gránulos azurófilos contienen en su interior mieloperoxidasa, hidrolasas ácidas (beta-glucuronidasa y 5 nucleotidasa) proteasas neutras (elastasa y colagenasa), y lisosomas, (25,108). También se observa la presencia de inclusiones cristalinas que no se presentan en todos los casos y aunque éstas inclusiones semejan a los cuerpos de Auer pueden ser distinguidos morfológicamente sobre preparaciones húmedas observadas en microscopia de contraste de fases (63).

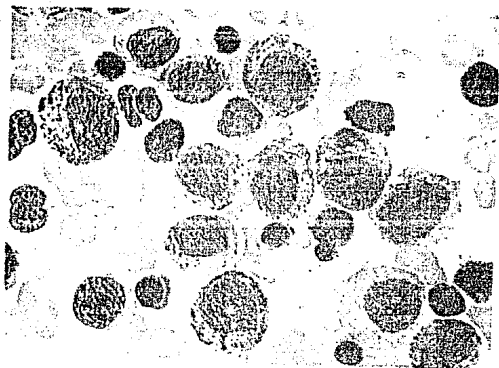


Fig 1 Promielocitos
Hipergranulares
23a



Fig. 2 Cuerpos de Auer

23 b

Se ha tratado de dar valor pronóstico a la forma y tamaño de los lisosomas de los promielocitos neoplásicos de esta manera se ha relacionado a una gran cantidad de lisosomas en astilla con mayor gravedad de los episodios hemorrágicos (107,111).

Estudios citogenéticos: En los últimos años el valor de la citogenética ha asumido gran importancia, ya que las alteraciones cromosómicas podrían emplearse como criterio para decidir conductas terapéuticas así como de valor pronóstico.

En la leucemia aguda mieloblástica se han reportado anomalías citogenéticas hasta en un 60% de los pacientes, la principal alteración encontrada en la Leucemia Promielocítica Aguda es la translocación (15:17). (52,80,85,91) en el 73% de los pacientes lo cual constituye un pronóstico desfavorable según algunos autores (74,76,117). La trisomía 8 (+8) es el segundo cambio cariotípico más frecuente en la leucemia promielocítica aguda y se especula que mientras aparezca un cambio cariotípico adicional a la translocación (15:17) la leucemia usualmente se vuelve más agresiva con complejas anomalías genéticas asociadas con una corta supervivencia (121). Otras alteraciones reportadas son hipodiploidia y actividad proliferativa disminuida. En estudios de citogenética la hipodiploidia representa un mal pronóstico

(74).

Tinciones citoquímicas: Los procedimientos de coloración citoquímica han sido bien establecidos como auxiliares en la identificación de diversos tipos celulares de las leucemias agudas (2). Algunas técnicas empleadas para este fin están basadas en la demostración de ciertas enzimas y constituyentes químicos de las células los que caracterizan la tendencia y grado de diferenciación de las mismas (65).

- 1.- Reacción del Acido Peryódico de Schiff (PAS)
- 2.- Reacción de Negro Sudan "B"
- 3.- Reacción de Mieloperoxidasa
- 4.- Reacción de Cloroacetato Esterasa
- 5.- Reacción de Esterasa inespecífica con inhibición con NaF.

1.- Reacción de PAS: Pone de manifiesto el glucógeno, glucoproteínas y algunos mucopolisacáridos. EL glucógeno fijado en las células, se observa como un sedimento granuloso-aterronado localizándose exclusivamente en el citoplasma de las células; su concentración aumenta a medida que la célula madura. Interpretación: En la leucemia aguda linfoblástica los blastos presentan una importante cantidad de granulos de color rojo de tamaño y forma irregular (63). Figura 3.

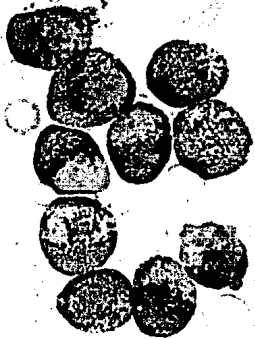


Fig 4 Reac. Positiva de Sudan.
Negro "B" en L.P.A. 26a



Fig. 3 Reac. de P.A.S. Negativa
en L.P.A. 25a

2.- Reacción de Sudan Negro "B": Esta reacción es de gran utilidad y especificidad en la identificación de la leucemia aguda mieloblástica, el Sudan Negro "B" es un colorante de la serie diazoica, tiene diversos lípidos incluyen do grasas neutras y en particular fosfolípidos (67). Figura 4.

Interpretación: En la forma típica los elementos granulocitarios desde mieloblasto (incluyendo cuerpos de Auer) hasta polisegmentados (incluyendo basófilos y eosinófilos) presentan granulación gruesa de color azul-negro en su citoplasma (65).

3.- Reacción de mieloperoxidasa: Las peroxidases son hemoproteínas de naturaleza enzimática que catalizan la oxidación con H_2O_2 en una gran cantidad de sustancias. La peroxidasa granulocitaria no se encuentra en los linfocitos. El principio de la reacción es un sustrato que produce un color intenso y estable. El sustrato más utilizado es la bencidina que por oxidación con H_2O_2 produce un color café-veroso derivado de la safranina en el sitio de acción de la peroxidasa.

Interpretación: Todos los elementos eritroides jóvenes como adultos, así como los elementos granulocitarios en toda su gama de maduración son positivos a esta reacción. El tejido linfoide es negativo (65,69).

4.- Reacción de Cloroacetato Esterasa: Esta reacción tiene por objeto el evidenciar la existencia de esterásas específicas del tejido granulocitario, siendo similar la sensibilidad al Negro Sudan "B". La utilización de Naphtol cloroacetato sobre las esterásas cloradas del tejido granulocitario produce una precipitación de las mismas, evidenciada por una coloración en forma de gránulos gruesos de color rojo brillante (65).

Interpretación: La positividad se presenta en el citoplasma de las células granulocitarias exclusivamente (65, 69).

5.- Reacción de Esterásas Inespecíficas con inhibición con NaF Todas las células tienen diversas clases de enzimas esterásas las que con empleo de alfa-naphtylbutirato se precipitan en el citoplasma dando una granulación escasa y fina de color verde-café. Debido a las características del tejido monocitario (aun en sus precursores directos) la reacción señalada se evita completamente al agregar a la mezcla de tinción una pequeña cantidad de NaF. impidiendo su demostración, en tanto que en todas las demás células blancas esta inhibición es inexistente (63). Interpretación: Las laminillas teñidas con NaF agregado, si son de estirpe monocitaria no ofrecen tinción alguna (65,69).

Las pruebas citoquímicas se resumen en el cuadro III.

- Marcadores inmunológicos: Para la década de los setentas la clasificación de la FAB basada exclusivamente en criterios morfológicos cobro vital importancia. Sin embargo para ésta década se cuenta con el advenimiento de métodos cada vez más específicos. La determinación del fenotipo inmunológico es un método valioso que coopera con el citomorfólogo en la filiación de la patología leucémica (2,22).

Los anticuerpos monoclonales que muestran positividad en la Leucemia Promielocítica Aguda son:

My7 (CD13)

My9 (CD33)

(44,57,73,97,116)

Figura 29a.

Aunque para las leucemias agudas mieloblásticas éstos marcadores inmunológicos son compartidos con una gran cantidad de tejidos (121).

- Microscopia Electrónica: Los rasgos ultraestructurales característicos de la Leucemia promielocítica aguda son:

Retículo endoplásmico inflamado y estrellado (109, 111), Figura 26b cuerpos de inclusión, haces de fibrillas citoplasmáticas (53,109,111), circunvalación del núcleo lobulada, finas proyecciones citoplasmáticas (72) y cuerpos de Auer aunque la ausencia de estos no descarta la presencia de promielocitos malignos (92,104).

Se han revelado que en la variedad microgranular el retículo endoplásmico es menos inflamado que en la forma clásica hipergranular (94).

Los estudios de microscopía electrónica y citoquímica estructural han revelado actividad de fosfatasa ácida, peroxidasa y elastasa en los cuerpos de Auer lo que demuestra que ambas partículas son lisosomas (55,117).

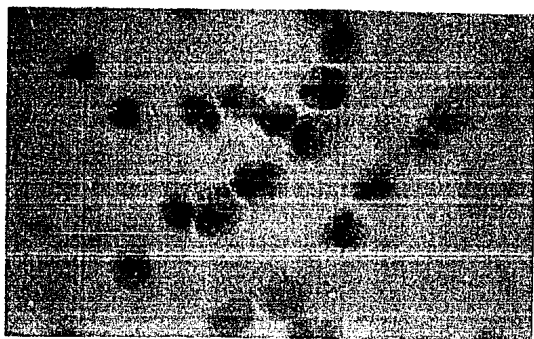
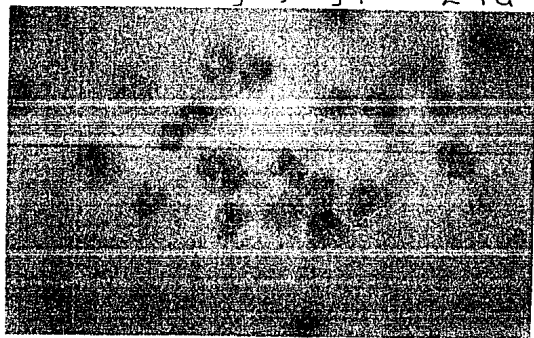


Fig 5 Tincion de FAFA con anticuer-
po Monoclonal My7 y My9 29a



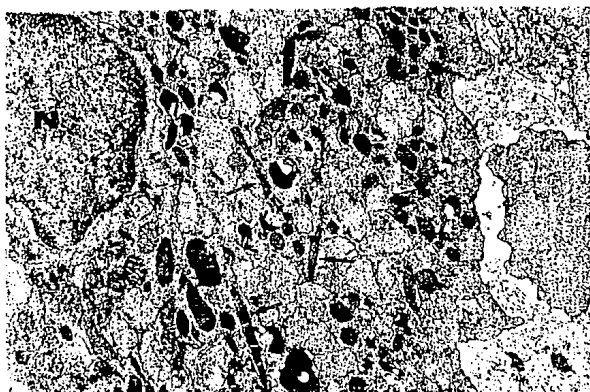


Fig 6. Microscopia Electronica
en L.P.A. 296

CITOQUIMICA

	PROMIELOCITO	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA
P A S	+/-	-
SUDAN NEGRO "B"	+	+++
MIELOPEROXIDASA	+	+++
CLOROACETATO	+/-	+++
ESTERASA		
ESTERASA INESPECIFICA CON INHIBICION CON NaF	-	-

- = Negativo
- +/- = Debilmente positiva o pocas células positivas
- + = Moderadamente positiva
- ++ = De moderada a fuertemente positiva
- +++ = Fuertemente positiva (la mayoría de las células)

CUADRO III

Otros Estudios:

Siempre deben evaluarse las funciones hepáticas, renal cardíaca y pulmonar ya que son importantes, no solo para evaluar la enfermedad, sino también por la limitante terapéutica que condiciona su alteración. La medición de niveles séricos de ácido úrico es indispensable, ya que la nefropatía por uratos puede ser una complicación común, en este tipo de pacientes (92). El nivel sérico de ácido úrico es un útil indicador del grado de proliferación y destrucción de las células leucémicas, el consecuente incremento del anabolismo y catabolismo de purinas genera un aumento en la producción de ácido úrico. La hiperuricosuria puede causar precipitación de ácido úrico en los tubos colectores del riñón (98). Es necesario inhibir la producción de ácido úrico por medio de un inhibidor de la xantina oxidasa (alopurinol) que debe administrarse si es posible antes de iniciar el tratamiento específico. El alopurinol bloquea la oxidación de la hipoxantina y xantina a ácido úrico, dado que la hipoxantina y xantina son más solubles que el ácido úrico y no precipitan en el riñón (97,98).

La infiltración sistémica por las células leucémicas es variable, se reporta infiltrado en el 26% de los casos, de estos es ganglionar en el 19% de los casos y esplénico en el 21%, es poco frecuente en el riñón, miometrio y nervios periféricos (12).

VIII. COMPLICACIONES

Como ya se ha mencionado y de acuerdo a múltiples reportes la Leucemia Promielocítica Aguda en contraste con otras formas de leucemias mieloblásticas agudas, es frecuentemente asociada con una diatesis hemorrágica. La mayoría de los autores proponen que las hemorragias son secundarias a una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) (15,20,27,49,60, 63). Se ha demostrado que el promielocito neoplásico juega un papel importante en la iniciación de la coagulación intravascular diseminada ocurrida en respuesta a la liberación de los gránulos de los promielocitos anormales (49,81). Se ha demostrado que existe un aumento en la actividad del factor tisular de los promielocitos neoplásicos al compararla con la de otras células de leucemia aguda mieloblástica y con la de granulocitos normales (60,63,102). Se ha comprobado que el aumento de la actividad del factor tisular esta localizada en las fracciones nuclear y gránular de los promielocitos neoplásicos los cuales presentan una actividad fibrinolítica normal o ligeramente aumentada por lo que se ha concluido que el factor tisular de éstas células es el responsable de desencadenar la coagulación intravascular diseminada (62,63). Gouault en 1975, demostró que este factor está estrechamente relacionado con el factor tisular de extracto de cerebro humano, ya que ambos contienen un determinante antigénico común

y son neutralizados por el mismo anticuerpo (56). Este tipo de pacientes cursan con hipofibrinogenemia (5) que generalmente ha sido atribuida tanto a un incremento en la utilización del fibrinógeno como a una fibrinolisis (17,48,93). Estudios cinéticos del fibrinogeno y factor VIII revelan una acortada vida media en circulación demostrando un aumento en su catabolismo (63).

Gilveber y Gralnick, al estudiar la sobrevida del fibrinógeno marcado con radioisótopos en cinco pacientes con leucemia aguda linfoblástica, tres con leucemia aguda mieloblástica y cuatro con leucemia promielocítica aguda, encontraron que la vida media era de 2.9, 1.9 y 0.7 días respectivamente comparado con 3.69 de los controles normales (11,57).

Se ha encontrado una elevación importante en la medición de los niveles del fragmento de protrombina activado (F 1+2), complejo Trombina-Antitrombina (TAT) y fibrinopeptido A (FPA) lo cual sugiere un aumento en la generación de trombina dentro del sistema vascular (7).

En pacientes con leucemia promielocítica aguda se presenta una desfibrinización causada por la activación del sistema fibrinolítico así como de la coagulación intravascular diseminada. La respuesta fibrinolítica fisiológica iniciada con la formación de fibrina puede ser exacerbada por la libera-

ción de proteasas de la lisis celular de promielocitos leucémicos (6). Los promielocitos leucémicos contienen activadores del plasminógeno y enzima elastasa leucocitaria que puede inactivar inhibidores de la fibrinólisis o degradar el fibrinógeno directamente (6,18). Aunque el diagnóstico de un estado de fibrinólisis primaria es difícil, recientes evidencias sugieren que la depleción del inhibidor de la plasmina en el plasma (alfa-2-antiplasmina) es un marcador específico de fibrinólisis primaria, por otro lado se han encontrado niveles normales de antitrombina III, la cual es consumida cuando se genera trombina y otros factores proteolíticos de la coagulación, se ha reportado que todas las alteraciones se corrigen durante la remisión (13,75).

El incremento en plasma de los productos de degradación de fibrinógeno/fibrina (FDP) se considera importante en el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, la medición de FDP por anticuerpos policlonales antifibrinógeno, no indica si es derivado de fibrina o fibrinógeno, actualmente un estudio específico para productos de degradación de fibrina (XDP) usando anticuerpos monoclonales recientemente ha sido desarrollado, esta técnica permite discriminar entre fibrinólisis o fibrinogenólisis; ya que la mayoría de los estados fibrinolíticos en pacientes con coagulación intravascular diseminada involucra una fibrinólisis secundaria en la leucemia promielocítica aguda, pero no debemos descartar la

fibrinogenolisis ya que puede llegar a presentarse (88).

De acuerdo a lo anterior podemos concluir que el Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada esta caracterizado por la activación diseminada del mecanismo de la hemostasis con formación de trombos a nivel de la microcirculación cuya constitución utiliza y consume en forma exagerada plaquetas y factores procoagulantes, acompañándose en forma secundaria o compensadora de la fibrinolisis intensiva (1,20,59).

Las alteraciones de las pruebas de coagulación reportadas más frecuentemente en los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda y Coagulación Intravascular Diseminada son:

1.- Tiempo de Tromboplastina parcial (TTP): Esta técnica permite explorar los factores que intervienen en la vía intrínseca de la primera fase plasmática en forma directa, y en forma indirecta es sensible también a la protrombina y al fibrinógeno. Se considera sugestivo cuando se alarga 5 segundos o más por arriba de los límites superiores (46,47).

2.- Tiempo de Protrombina (TP): Explora en forma directa a los factores II, V, VII y X y en forma indirecta al fibrinógeno. El tiempo en segundos se compara con el tiempo de un plasma testigo, resultando de esta comparación el porcentaje de actividad de protrombina, considerándose como normal

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

por arriba del 60% de actividad. Se considera un resultado sugestivo cuando el tiempo se alarga 3 segundos o más del control (40,46).

3.- Tiempo de Trombina (TT): Este tiempo permite explorar en forma directa las deficiencias en calidad o en cantidad de fibrinógeno y en forma indirecta puede valorar el mecanismo de fibrinolisis ya que los productos de degradación del sistema fibrinógeno-fibrina principalmente el "Y" y el "X" son antitrombóticos. Finalmente aun en condiciones de fibrinógeno normal y en ausencia de PDF, la heparina prolonga también este tiempo. Es sugestivo cuando se encuentra alargado 3 segundos o más que el control (47).

4.- Cuantificación de fibrinógeno: La mayoría de las técnicas para medir fibrinógeno son sensibles tanto a defectos en cantidad como en calidad y en forma indirecta se puede también explorar también el mecanismo de fibrinolisis ya que la plasmina digiere no solo a la fibrina sino también al fibrinógeno intacto. De todos los factores plasmáticos de la coagulación es el único que se cuantifica en miligramos por decilitro debido a su abundancia en el plasma. Es sugestivo cuando los valores son menores de 150 mg/dl (110).

5.- Productos de degradación del fibrinógeno/fibrina (PDF): Estos fragmentos, productos de la digestión enzimática

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

de la fibrina y del fibrinógeno se denominan con las letras X, Y, D y E. Se requieren valores mayores o iguales a 40 microgramos por mililitro para poder establecer el diagnóstico de fibrinolisis anormal (40).

Con respecto al reporte de Goldberg y colaboradores la Coagulación Intravascular Diseminada en pacientes con Leucemia Promielocítica se puede definir por la presencia de dos o más de cualesquiera de los parámetros mencionados anteriormente (37,49), aunque existen otras pruebas que también son muy útiles para el diagnóstico de Coagulación Intravascular Diseminada (47):

6.- Lisis de Euglobulinas: esta prueba se basa en la separación de la fracción euglobulinica del plasma, en la cual se encuentran el fibrinógeno y el plasminógeno así como sus productos finales que son la fibrina y la plasmina, esta fracción plasmática se coagula y se incuba a 37 grados centígrados observandose la estabilidad del coagulo por un total de 120 minutos. En condiciones normales al término de dos horas el coagulo debe permanecer firme. En caso de existir transformación de plasminógeno a plasmina, lo cual significa activación de la fibrinolisis, la presencia de plasmina en la fracción euglobulinica del plasma, producira digestión enzimática de la fibrina y entonces el coagulo sera lisado en un tiempo directamente proporcional a la cantidad de plasmi-

na circulante. La positividad de esta prueba significa activación en el mecanismo de la fibrinolisis (47).

7.- Tiempo de reptilase: Este tiempo emplea como reactivo comercial el veneno de una víbora sudamericana llamada *Bothrops jararaca*, el cual transforma el fibrinógeno en fibrina liberando solo el fibrinopéptido A. La diferencia fundamental entre este tiempo y el de trombina es que el reptilase no se altera en presencia de heparina, por lo que su espectro cubre al fibrinógeno en cantidad y calidad (40).

8.- Pruebas de la Paracoagulación: Estas pruebas se basan en la propiedad que tienen algunas sustancias de precipitar los monómeros de fibrina produciendo un fenómeno visual semejante al de la coagulación de plasma. La presencia de monómeros de fibrina en el plasma representa la transformación de fibrinógeno en fibrina.

a) La prueba de Etanol al 50% es sensible tanto a los monómeros de fibrina como a los productos de degradación del fibrinógeno/fibrina de tal modo que esta prueba aislada podría producir severa confusión diagnóstica entre fibrinolisis anormal primaria y la coagulación intravascular diseminada.

b) La prueba de sulfato de protamina es más específica para monómeros de fibrina; por lo que ejemplificando en

forma simple podríamos decir: etanol positivo con protamina negativa es sugestivo de fibrinólisis anormal primaria en tanto que etanol positivo y protamina positiva es más sugestivo de coagulación intravascular diseminada (47).

9.- Cuenta Plaquetaria: Generalmente se observa una trombocitopenia aunque este parametro se ve interferido porque casi todos los pacientes presentan invasión en la médula ósea por células leucemicas, las cuales desplazan las demas líneas celulares (7,59).

También en estos pacientes se ha reportado disminución del porcentaje del factor V y VIII (60,96).

Debido a todas las complicaciones presentadas se empezaron a realizar estudios para tratar de controlarlas y Watanabe en 1974 demostró que la actividad tromboplastínica de los promielocitos leucémicos puede ser inhibida in vitro con heparina, es este estudio el uso de heparina profiláctica disminuye la incidencia de hemorragias fatales en la leucemia promielocítica aguda durante la inducción a la remisión (37).

IX. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda es lograr la remisión hematológica, comunmente definida como la reducción de las células leucémicas a niveles no detectables; normalización de la médula ósea y de los parámetros de la biometria hemática (cifras de hemoglobina, granulocitos y plaquetas); desaparición de organomogalias y recuperación del estado clínico normal ((2).

El tratamiento de la Leucemia Promielocítica aguda debe incluir dos puntos: La quimioterapia antineoplásica y el control de la diatesis hemorrágica. (92).

Los agentes quimioterapéuticos más usados para el tratamiento de las Leucemias Agudas son los siguientes:

1.- Agentes alquilantes: Los agentes alquilantes alteran la función celular transfiriendo grupos alquilo a grupos amino, carboxilo sulfhídrico o fosfato en moléculas biológicas esenciales. Sufren alquilación las mas importantes, es decir, los ácidos nucleicos (DNA y RNA) y las proteínas. La zona afectada con mayor frecuencia por la alquilación es la posición número 7 de la guanina en el DNA Y RNA. Esta alquilación produce una secuencia anomala de nucleótidos,

un RNA mensajero mal codificado, filamentos de DNA que no pueden duplicarse, la rotura de estos filamentos y otras alteraciones en la transcripción y traducción del material genético. Ejem: Busulfán, Clorambucilo, ciclofosfamida, melfalan, Mostaza nitrogenada. (70)

2.- Antimetabolitos: Su efecto más importante consiste en interferir la construcción de bloques en la síntesis de DNA esto es que estructuralmente se parecen a los compuestos naturales esenciales para la síntesis de DNA.

a) Citarabina: nucleosido que inhibe de forma competitiva a la DNA plimerasa.

b) 6-mercaptapurina: compuesto formado al sustituir un grupo amino de la adenina con un grupo sulfhídrico.

c) Metrotexato: Compuesto parecido al ácido fólico excepto por la adición de un grupo metilo.

d) Tioguanina: Altera la formación de nucleótidos normales, el fármaco es incorporado masivamente al DNA alterando el código de transcripción y su replicación.

3.- Alcaloides vegetales: De la vincaperuina se han aislado dos fármacos muy afines la vincristina y vinblasti-

na ambos interfieren la generación celular en una fase inmediatamente anterior a la mitosis (23,24).

4.- Agentes hormonales: Los adrenocorticosteroideos son capaces de lisis los linfocitos y su mecanismo no es bien conocido.

5.- Antibióticos antitumorales: se fijan al DNA e interfieren en la mitosis. Ejem: Daunorrubicina, Doxorrubicina, Adriamicina (96).

La combinación de la terapia antineoplásica de la de la diatesis hemorrágica ha mejorado notablemente la supervivencia de los pacientes (62).

La introducción de la Adriamicina a los esquemas de quimioterapia en 1967 mejoró el pronóstico en forma importante, su eficacia se atribuye al rápido efecto antileucémico. Bernard y colaboradores en un estudio comparativo entre esquemas con y sin adriamicina, reportó Remisión Completa (RC) en el 58% y 13% de los casos respectivamente, con mayor duración de la remisión que en otros tipos de Leucemias Agudas Mieloblásticas (13).

En base a los resultados obtenidos con Adriamicina se ha venido ensayando su combinación con otros antineoplásicos.

cos pero hasta el momento no se han reportado ventajas que cuando se utiliza como quimioterapia única (98). Arlin y colaboradores han reportado porcentaje de RC similares en pacientes tratados con Adriamicina o Amsacrina (3). Por otro lado la frecuencia y duración la RC es variable de acuerdo a los diferentes esquemas quimioterapéuticos empleados, que en general combinan la Adriamicina con otros agentes antileucémicos. Allen y colaboradores en 1978 reportaron RC en 5/7 pacientes con duración mayor de 27 meses (27).

Por otra parte, la utilización de Arabinósido de citocina (Ara-C) en el tratamiento de Leucemia Promielocítica Aguda elevó de manera significativa el número de RC en aquellas. Al emplear Adriamicina sola o en combinación con Ara-C o Ara-C/vincristina/prednisona se alcanzan remisiones que varían de 53% a 74% con duración hasta de 29 meses (28,62,73, 99) por lo cual existe un acuerdo general en el tipo de agentes antineoplásicos útiles para la fase de inducción a la remisión (91). Cuadro IV.

No obstante algunos autores debido a la alta mortalidad observada durante la terapia de inducción a la remisión con esquemas quimioterapéuticos agresivos (47%) recomiendan empezar el tratamiento con dosis bajas de antraciclinas que se irán aumentando en forma progresiva para controlar la citólisis y permitir una mejor depuración de los productos asociados

ESQUEMA	REMISION COMPLETA %
Ara-C + 6 tioguanina o 6-mercaptopurina	35-50
Ara-C + vincristina + prednisona+ciclofosfamida	30
Ara-C + Daunorubicina + 6-tioguanina (5 días)	50-85
Ara-C + Doxirubicina o Daunorubicina (7 días)	35-85
Ara-C + Daunorubicina + 6-tioguanina (7 días)	60-85
Ara-C + 6-tioguanina + Doxorru bicina + Vincristina + prednisona	82
Ara-C + vincristina + prednisona + Doxorubicina	70

CUADRO IV

con Coagulación Intravascular diseminada (28).

Por otro lado ha surgido controversia en relación al uso de heparina en el tratamiento de la diatesis hemorrágica. En estudios comparativos, se ha encontrado menor incidencia de hemorragias fatales y aumento en el número de RC en los grupos que recibieron heparina utilizada simultaneamente en la quimioterapia (37,73), aunque existen reportes de RC sin el uso de este anticoagulante (30,49,99).

Dado que la quimioterapia dispara y/o incrementa la Coagulación Intravascular Diseminada, se recomienda iniciar la terapia con heparina desde el momento de diagnóstico y continuar durante la inducción hasta obtener la RC o lograr que el porcentaje de promielocitos sea menor del 20% (62). También se ha utilizado el levamisol en el tratamiento de la Coagulación Intravascular Diseminada ya que al estimular el sistema fagocitico-mononuclear, disminuye considerablemente el desarrollo de la Coagulación Intravascular Diseminada (46). En base a los estudios en los que se involucra el mecanismo de fibrinólisis como causantes de la hemorragia, algunos autores han utilizado agentes antifibrinolíticos con buenos resultados (6,74), sin embargo en otros reportes se ha concluido que este tipo de medicamento no debe utilizarse como terapia de primera elección (71,93). Existen reportes que sugieren el uso conjunto de agentes antifibrinolíticos y heparina (6).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otros reportes sugieren que la coagulopatía asociada con la Leucemia Promielocítica Aguda puede ser manejada con quimioterapia intensiva y productos sanguíneos como soportes sin el uso de heparina, así la transfusión de concentrados plaquetarios, plasma fresco congelado, paquete globular y en ocasiones crioprecipitados, constituye otro aspecto no solo importante sino muchas veces determinantes en el éxito del tratamiento. Se recomienda tener cifras plaquetarias mayores de 50 000/mm³ y de fibrinógeno de 150 mg/dl (49,63).

La dosis de heparina recomendada por algunos autores son de 50 U/kg administrada por vía intravenosa cada 6 a 8 horas o de 5-10 U/Kg/Hr por infusión continua, se acepta que estas dosis puedan ajustarse a la magnitud de las alteraciones de las pruebas de coagulación (10-20 U/Kg/Hr) (36,38,42).

Ultimamente se ha aconsejado que en pacientes jóvenes el trasplante de médula ósea alogénico o autólogo tras la RC (40,104) aunque en nuestro país apenas empieza a practicarse y por lo cual aun no se tienen resultados representativos.

Importancia de los cultivos: La producción adecuada de las células sanguíneas periféricas depende de un perfecto equilibrio de la fracción proliferativa de las células hemato-poyéticas pluripotenciales. Los pacientes con leucemia aguda generalmente presentan una población de células con morfología

predominantemente primitiva y que fallaron en la adquisición de las propiedades de células maduras. Se ha observado que los patrones de crecimiento en medios de cultivo tienen un valor pronóstico predictivo. De ahí que en lo futuro, el papel que jueguen los factores estimulantes y supresores de la diferenciación de colonias sera definitivo. En el caso de la Leucemia Promielocítica Aguda se cuenta con la línea celular HL-60 derivada de un paciente con este padecimiento, la cual puede ser inducida a la diferenciación in vitro a diferentes líneas celulares o a adquirir características granulares ya sea de eosinófilos, basófilos o neutrófilos dependiendo de la sustancia estimulante usada, la más ensayada en la actualidad es el ácido retinoico con la que se han llegado a reportar remisiones pero esto aun permanece en investigación (26,31,41,43,67,79,86,89,113).

X. VARIANTE MICROGRANULAR M3v

Es una variante morfológica en la que la mayoría de las células leucémicas carecen de la hipergranulación característica por lo que existe dificultad para el reconocimiento de esta variante como Leucemia Promielocítica Aguda en el examen rutinario de la sangre periférica y de la médula ósea. Esta variante se denomina como microgranular o hipogranular (84). Su incidencia dentro de las leucemias promielocíticas es del 4% al 26% (104).

Esta variante presenta formas nucleares bilobuladas o reniformes y de inclusiones citoplasmáticas azurófilas y de aspecto polvoriento con intensa actividad a la mieloperoxidasa, los aspectos citogenéticos revelan una translocación (15:17). En sangre periférica la diferencia mas llamativa con la Leucemia Promielocítica Aguda hipergranular es la magnitud del recuento de leucocitos destacando una leucocitosis marcada identificada en el 79% de los casos de la variedad microgranular. Asi mismo las células variantes se identifican comunmente, constituyendo mas del 70% del recuento diferencial (54,84).

Se ha observado que las células de la variante microgranular pueden adquirir un aspecto hipergranular en pocos días de cultivo, lo que apoya la hipótesis de que los blastos

de la variante microgranular representaría una forma inmadura de las células hipergranulares de la Leucemia Promielocítica habitual (105) así pues existe un aspecto continuo entre una forma y otra considerándose hoy en día que la fracción de promielocitos hipogranulares representa el pool multiplicativo de la población leucémica y por lo tanto precursores mas inmaduros de los promielocitos hipergranulares (73).

Otros investigadores han especulado sobre una escasa deformabilidad de los promielocitos hipergranulares que dificulta el paso transendotelial a nivel de los sinusoides medulares y con ello la escasa expresión cuantitativa periférica de la forma clásica. Este hecho no ocurriría en la variante microgranular integrada por células mas deformables y por lo tanto con mayor facilidad del paso médula-sangre (28) por esto la variante microgranular permite acumular masas leucémicas mayores (71).

El manejo de la coagulaopatía y del proceso neoplásico es igual al usado en la forma hipergranular (104).

XI. CONCLUSIONES

De acuerdo a la literatura revisada se ha observado que la Leucemia Promielocítica Aguda tiene un comportamiento tanto clínico como biológico diferente al resto de las leucemias agudas y por lo tanto merece especial atención, entre sus rasgos destacan los siguientes.

a) Tiene un protagonista celular muy peculiar, el promielocito atípico, tanto en su forma habitual hipergranular como en su variante microgranular.

b) Presenta con una alta frecuencia un marcador citogenético con un significado pronóstico: la translocación (15:17)

c) Aun dentro de una amplia dispersión de edades diagnósticas suele incidir en una población relativamente joven con una fase prediagnóstica muy corta.

d) Es la mas leucopenica de todas las leucemias agudas (salvo en su forma microgranular) y quiza guarde relación con ello la ausencia de visceromegalias.

e) La mayoría de los casos presenta datos clínicos de una Coagulación Intravascular Diseminada.

Considerando los puntos anteriores podemos concluir:

1.- La frecuencia de la Leucemia Promielocítica Aguda dentro de las leucemias mieloides es del 13% y es del 6% de todas las leucemias.

2.- La leucemia promielocítica aguda al momento del diagnóstico presenta la triada clásica de: Síndrome anémico, hemorrágico y febril, de los cuales el mas marcado es el hemorrágico.

3.- La principal causa de muerte de la Leucemia Promielocítica Aguda son las severas hemorragias, seguidas en segundo plano por las infecciones.

4.- Las pruebas diagnósticas para la Leucemia Promielocítica Aguda son biometria hemática completa, aspirado de médula ósea para morfología y citoquímica, así como estudios - citogenéticos e inmunológicos.

5.- Se reporta en la literatura que un 82% de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda desarrollan una Coagulación Intravascular Diseminada.

6.- Ahora se sabe que al romperse el promielocito neoplásico se liberan gránulos con actividad tromboplástica que desencadenan la Coagulación Intravascular Diseminada.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

7.- Los tiempos de tromboplastina parcial activada, tiempos de protrombina y el tiempo de trombina así como la cuantificación de fibrinógeno, cuantificación de plaquetas y de productos de degradación de fibrinógeno/fibrina permiten identificar oportunamente la presencia de Coagulación Intravascular Diseminada.

8.- A mayor porcentaje de promielocitos en la médula ósea mayor será la tendencia y severidad de las hemorragias.

9.- La Leucemia Promielocítica Aguda es muy sensible a la terapia de inducción con antraciclinas especialmente Adriamicina, por lo cual el esquema de quimioterapia deberá incluir Adriamicina.

10.- El inicio oportuno y simultáneo de la quimioterapia antineoplásica y del tratamiento de la Coagulación Intravascular Diseminada disminuye en forma importante la mortalidad de la Leucemia Promielocítica Aguda. Así también es de vital importancia el aporte adecuado y suficiente de derivados sanguíneos como terapia de sosten.

11.- Se reportan en la literatura ciertos valores pronósticos como son: edad, leucocitosis, la translocación (15:17), algún cambio cariotípico adicional al anterior, el porcentaje de promielocitos leucémicos en la médula ósea al

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

momento del diagnóstico, así como la presencia de la Coagulación Intravascular Diseminada al momento del diagnóstico.

12.- Se reporta en la literatura la existencia de una variante microgranular de la Leucemia Promielocítica Aguda.

13.- Ahora se sabe que los granulos de los promielocitos son los responsables de iniciar o de aumentar la coagulopatía.

14.- La Leucemia Promielocítica Aguda es una forma única de las leucemias mieloblásticas agudas ya que presenta un curso diferente a estas así como un desenlace mas rápido.

15.- Ahora se cuenta con la clasificación citomorfológica de grupo Franco Americano Británico (FAB), adicionado a esto tenemos, la citoquímica, la citogenética y la inmunología que en conjunto han aumentado el porcentaje de certeza para identificar a la Leucemia Promielocítica Aguda.

16.- Se reportan en la literatura Remisiones Completas hasta de un 85% y una sobrevida de aproximadamente 26 meses pero en nuestro país la mortalidad es del 100% con una sobrevida global de 10 días.

17.- No se recomienda el uso de poli quimioterapia agresiva ya que por su efecto aplasiente aumenta el riesgo

TELIS CON
FALLA DE ORIGEN

de infecciones y hemorragias esto sin tomar en cuenta el alto costo de los medicamentos antineoplásicos.

Por todas las dificultades presentadas se concluye que es indispensable contar con un protocolo adecuado tanto como para el estudio como para el tratamiento de la Leucemia Promielocítica Aguda.

XII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Albarricin N.S., Haust M. D.: Intravascular coagulation in promyelocytic leukemia. A case study including ultrastructure. *Ann J. Clin Path* 1971;55:677-685.
- 2.- Amar D.F., Rupta S.S., Ajit S.S., Sureeh H.A., Chandrika N:N; Citochemical and Immunophenotypic heterogeneity in promyelocytic leukemia. *Acta Hematol* 1989;81;6-9.
- 3.- Arlin Z., Kempin S., Mertelsmann R.: Primary therapy of acute promyelocytic leukemia: results of amsacrine dan daunorubicinbated therapy. *Blood* 1984;63:211-212.
- 4.- Aviles A., Niz J., Sinco A.: Leucemia aguda en mujeres gestantes. Revision de 20 casos. *Sangre* 1987;32(2):273-280.
- 5.- Baker W.G., Bang N.U., Nachman R.L.: Hipofibrinogenemic hemorrhage in acute myelogenous leukemia with heparin. *Annls Intern Med* 1964;61:116-123.
- 6.- Bradfords S., Schwartz M.D., Eliot C., Williams M.D., Maureen G., Conlan M.D. and Deane F.: Epsilon aminocaproic acid in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia and acquired alpha-2-plasmin inhibitor deficiency. *Annls Intern Med.* 1986;105:873-877.
- 7.- Bauer A.A., Rosenberg R.D.: Thrombin generation in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1984;64:791-796.
- 8.- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A.G., Gralnick H. and Sultan C.: Proposals for the

classification of acute leukemias. Br. Haematol 1976;33:451-458.

9.- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A.G., Gralnick H. and Sultan C.: Proposed revised criterial for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British cooperative group. Ann Intern Med 1985;103:626-629.

10.- Bennett J.M., Catovasky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A.G., Gralnick H. and Sultan C.: Criteria for the diagnosis of acute myelogenous leukemia of megakaryocyte linkage (M7). Ann Intern Med 1985;103:460-462.

11.- Bennett J.M., Parker A.C., Ludlam C.A.: Platelet and fibrinogen survival in acute promyelocytic leukemia. Br J Med 1976;33:565.

12.- Bernard J., Lasneret J., Chome J., Levy P., Boiron B.: Acytological and histological study in acute promyelocytic leukemia, J. Clin Path 1963;16:319-325.

13.- Bernard J., Weill M., Boiron M., Jacquillat C., Flandrin G. Gemon M.F.: Acute promyelocytic leukemia; results of treatment by daunorubicin. Blood 1973;41:489-496.

14.- Bernard H.J.: Tood-Sanford-Davidsohn. Diagnostico y tratamiento clinico por el laboratorio, tomo I, capítulo 30 "transtornos leucocitarios". 1988, octava edición. Editorial Salvat. pp. 871-924.

15.- Bernengo M.G., Leigheb G., Zina G.: A case of acute promyelocytic leukemia with bullous haemorrhagic and necrotic skin lesions. Dermatologica 1975;151:184-190.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 16.- Berkow R., Fletcher A.J.: El manual merk de diagnostico y tratamiento. Capitulo 9, octava edición 1989, editorial Doyma, pp. 1310-1319.
- 17.- Bratt G.: Factors and inhibitors of blood coagulation and fibrinolysis in promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1985;45: 81-83.
- 18.- Bratt G.: Factors and inhibitors of blood coagulation -- and fibrinolysis in acute nonlymphoblastic leukemia. *Scand J. Haematol* 1985;34:332-339.
- 19.- Bolea M.V., Martinez M.C., Reyes V.H., Salmon L.E.: Leucemias agudas linfoblasticas. *Tratado de Medicina Practica (Medicine)* Ago 1989;8:80-90.
- 20.- Cabrera J.R., Regidor M.C., Barbolla L., Sanjuan ., Zavala P., Groiss J., Fernandez M.N.: Coagulopatias de hiper-cosumo. *Tratado de Medicina Practica (Medicine)* 1987;11:144-162.
- 21.- Cantu R.A., Ferrari M., Cambriaghi G., Secchi C., Uderzo C., Masera g.: Atypical acute promyelocytic leukemia (M3 variant): description of two cases. *Acta Hematol* 1981;66:44-49.
- 22.- Carbonell U.F., Amigo M.A., Sanz C. Riol C., Miravalls M. L., Perez S., Gomis F.: Estudios de los marcadores inmunologicos y su correlación con la clasificación FAB en 100 leucemias agudas. *Sangre* 1988;33(1):8-11.
- 23.- Casciato D.A., Lowitz B.B.: *Manual de Oncologia Clinica.* Capitulo 3, "Quimioterapicos antineoplasicos", segunda edición, editorial Salvat, pp. 29-57.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- 24.- Ceja M.S., Gutierrez R.M., Weiss S.B., Gonzalez C.R.:
Quimioterapia antineoplásica y comportamiento en la recuperación celular, receptores Fc y C3 de médula ósea. Rev Med Hosp Gral SS 1988;51(2):63-69.
- 25.- Chin Y.L.: Cytochemical characterization of leukemia cells with numerous cytoplasmic granules. My Clin Proc 1987; 62:978-985.
- 26.- Collins J.S.: The HL-60 promyelocytic leukemia cell line: proliferation, differentiation and cellular oncogene expression. Blood 1987;70(5):1233-1244.
- 27.- Collins A.J., Bloomfield C.D., Peterson B.A., McKenna R.W., Edson R.J.: Acute Promyelocytic leukemia. Management of the coagulopathy during daunorubicin-prednisone remission induction. Arch Intern Med 1968;138:1677-1680.
- 28.- Cordonier C., Vernant J.P., Brun B., Gouault M., Kuentz M., Bierling P., Farcet J.P., Rodat M., Poedari N., Imbert M., Jouault H., Mannoni P., Reyes F., Dreyfus B., Rochaut H.: Acute promyelocytic leukemia in 57 previously untreated patients. Cancer 1985;55:18-25.
- 29.- Cuningham I., Gee T.S., Reich L.M., Kempin S., Naval A.N. and Clarkson B.: Acute promyelocytic leukemia: treatment results during a decade at Memorial Hospital. Blood 1989;73(5) 1116-1122.
- 30.- Daenen S., Vellenga E., Dobbenburgh O.A. and Halie M.R.: Retinoic acid as antileukemic therapy in patient with acute promyelocytic leukemia and a aspergillus pneumoniae. Blood 1986;67(2):559-561.

- 31.- Daly P.A., Schiffer C.A., Wiernick P.H.: Acute promyelocytic leukemia: clinical management of 15 patients. *Ann Hematol* 1980;8:347-359.
- 32.- Daly P.A., Brito-Babapulle V., Lawlar E., Blancy G., Parreira A., and Gatovsky D.: Variat translocation t(8:22) and abnormalities of chromosome 15(q22) and 17 (q12:21) in a Burkitt's lymphoma/leukemia with disseminated intravascular coagulation. *Br J. Haematol* 1986;64:561-569.
- 33.- Dane R.B., Winkelstein A.: EL leucocito, 1985, primera edición, editorial el manual moderno, pp. 16-27.
- 34.- De Salvo L, Medina W.S., Gomez S.O., Baena E.S., Ramos B.U., Guevara J., Luanzo J., Vizcaino M.A., Sanchez H., De Leon E., Leal I., Salas D., Menno F.: Leucemia Promielocitica Aguda en el occidente de Venezuela. *Sangre* 1989;34(5):329-331.
- 35.- Didisheim P., Trombold J.S., Vandervoort R.L.E., Mibasham R.S.: Acute Promyelocytic leukemia with fibrinogen and factor V deficiencias. *Blood* 1964;23:717-728.
- 36.- Dominguez J.: Estudio clinico y valoración terapeutica en 11 pacientes de Leucemia Promielocitica. *Rev Med Hosp Gral SS* 1986;49:19-23.
- 37.- Drapkin R.L., Gee T.S., Dowlin MD., Arlin Z., Mckenzie S., Kempin S., Clarkson B., Prophylactic heparin therapy in acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 1978;41:2484-2490.
- 38.- Edson J.R., Krivit W., White J.G., Sharp H.L.: Intravascular coagulation in acute aleu cell leukemia successfully trea-

ted with heparin. J. Pediatrics 1967;71:342-350.

39.- Fernandez-Ranada J.M., Solano C., Gonzalez N., Vazquez L., Lozano M., Fernandez-Garese D., Gomez-Reino F., Fernandez-Villalta M.J., Arranz R., Gomez N., Merino J.L., Escudero A., Leperu R., Olmeda F.: Transplante de medula osea en la leucemia en remisión o recaída precoz. Sangre 1985;30(5):843-856.

40.- Fischbach D., Fodgall: Coagulation Fundamentos, 1985, primera edición, editorial Panamerican, pp 136-144.

41.- Fischkoff S.A., Brown G.E., Pollak A.: Synthesis of eosinophil associated enzymes in HL-60 promyelocytic leukemic cells. Blood 1986;68(1):185-192.

42.- Foa P., Cofrancesco E., Lombardi L., Colombi M., Pogliani E.M., Polli L.E.: Non interference by heparin with the cytostatic effect of adriamycin: an in vitro study on a human promyelocytic leukemia cell line. Br J Cancer 1983;48:735-738.

43.- Fontana J.A., Rogers J.S., Druham J.P.: The role of 13-cis retinoic acid in the remission induction of a patient with acute promyelocytic leukemia. Cancer 1986;57:209-217.

44.- Foon K.A., Gale R.P.: Recent advances in the immunologic clasification of leukemia. Sem Hematol 1986;23(4):257-268.

45.- Gale R.P. and Foon K.A.: Therapy of acute myelogenous leukemia. Semin Hematol 1987;24:40-54.

46.- Gerzo R.F., Gonzalez D., Palomares R., Ferrano A.: Hiperactividad del sistema reticulo endotelial con levamisol en el síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada en conc-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- jos. Rev Med Hosp Gral SS 1978;41:227-231.
- 47.- Gerzo R.F., Palomares M.R.: Enfermedades hemorragicas, 1983, primera edición, editorial Fco Mendez Cervantes, pp. 121-148.
- 48.- Gilbert R.D., Karabus C.D., Mills A.E.: Acute promyelocytic leucsmia a Childhood cluster. Cancer 1987;59:933 -935.
- 49.- Golberg M.A., Ginsburg D., Mayer R.J., Stone R.M., Maguire M., Rosenthal D.S. and Antin J.H.: Is heparin administration necessary during induction chemotherapy for patients with acute promyelocytic leukemia?. Blood 1987;69:187-191.
- 50.- Goldman J.M.: Acute promyelocytic leukemia. Br J Med 1974;1:380-382.
- 51.- Golomb H.M., Roweley J.D., Vardiman J.W., Testa J.R., Butler A.: Partial deletion of long arm of chromosome 17. Arch Intern Med 1976;136:825-828.
- 52.- Golomb H.M., Testa J.R., Vardiman J.W., Butler A.E. and Rowley J.D.: Acute nonlymphocytic leukemia in adults correlations with Q banded chromosomes. Blood 1976;48:9-21.
- 53.- Golomb H.M. Rowley J.D., Vardiman J.W., Testa J.R. and Butler A.: Microgranular acute promyelocytic leukemia: a distinct clinical, ultrastural and cytogenetic entity. Blood 1980;55:253-259.
- 54.- Goualt-Heilman M., Chardon E., Sultan C. and Josso F.: The procoagulant factor of leukaemic promyelocytes: Demonstration of immunologic cross reactivity with human brain tissue factor. Br J Haematol 1975;30:151-158.

- 55.- Gorius J.B. and Houssay D.: Auer bodies in acute promyelocytic leukemia. Lab Invest 1973:28:135-141.
- 56.- Gralnick H.R., Galton D.A.G., Catovsky D., Sultan C., Bennett J.M.: Classification of acute leukemia. Ann Intern Med 1977:87:740.
- 57.- Gralnick H.R. and Arbell H.R.: Fibrinogen metabolism in acute leukemia. Abstract 143. Blood 1972:40:972.
- 58.- Gralnick H.R., Galton D.A.G., Catovsky D., Sultan C. and Bennet J.M.: Annotations concerning the correlation of the immuno-phenotypes of leukaemic cells in acute myeloid leukaemia with the FAB classification. Ann Intern Med 1977: 87:740.
- 59.- Gralnick H.R., Abrell E.: Intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and subclinical abnormalities. Blood 1972:40:709-718.
- 60.- Gralnick H.R., Bagley J., Abrell E.: Heparin treatment for the hemorrhagic diathesis of acute promyelocytic leukemia. Am J. Med 1972:52:167-174.
- 61.- Gralnick H.R., Arbell E.: Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. Br J Haematol 1973:24:80-90.
- 62.- Gralnick H.R. and Sultan C.: Acute promyelocytic leukemia: Haemorrhagic manifestation and morphologic criteria. Br. J Haematol 1975:29:373-376.
- 63.- Guisar-Vazquez J.J.: Genetica Clínica. Diagnostico y manejo de las enfermedades hereditarias. 1988, primera edición, editorial el Manual Moderno, pp 500-508.

- 64.- Gutierrez R.M.L.: El diagnostico de la leucemia a travez del tiempo. Rev Med Hosp Gral SS 1986:49(3):129-130.
- 65.- Gutierrez R.M.: Memoria IV curso "Aspectos de diagnostico citomorfologico, clinico y terapeutico en leucemias". Facultad de Medicina, UNAM Hosp Gral de Mex SSA 1986 pp 1-31.
- 66.- Gutierrez R.M., Merino CE.E., Orellana C.C.G.: Factores de riesgo en la etiologia de las leucemias. Estudio piloto de casos controles en el Hospital General de México. Rev Med Hosp Gral SS 1988:51(2):71-76.
- 67.- Hutt-Taylor R.S., Harnish D., Richardson M., Ishizaka T., Denburg J.A.: Sodium butyrate and a T lymphocyte cell line derived differentiation factor induce basophilic differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line HL-60. Blood 1988:71(1):209-215.
- 68.- Hayhoe F.G.J., Fleman R.J.: Atlas color. Citologia Hematologica, 1989, segunda edición, editorial Panamericana, pp 52-119.
- 69.- Hocking W.G.: Manual de Hematologia CLinica. 1987, primera edición, editorial Limusa, pp. 179-206.
- 70.- Hoffbrand A.V., Peffit J.E.: Hematologia Basica. 1987, primera edición, editorial limusa pp. 157-194.
- 71.- Iomoka E.: Fibrinolisis in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation during heparin therapy. Cancer 1986:58:1736-1738.

72.- Innes D.J., Hess C.E. Bertholf M.F., Wade P.: Promyelocyte Morphology. Differentiation of acute promyelocytic leukemia from benign myeloid proliferations. AM J Clin Pathol 1987;88:725-729.

73.- Jarque I., Sanz M.A., Martin-Aragones G., Sanz G., Rafeca F.J., Lorenzo J.I., Martinez J., Pastor E., Gomis F., Perez-Sirvente M.L.: Leucemia promielocitica aguda microgranular (M3 variante). Sangre 1988;33(2):102-107.

74.- Jones M.E. and Salerem A.: Acute promyelocytic leukemia. A review of literature. Am J. Med 1978;65:673-677.

75- Kahle L.H., Avvisati G., Lamping R.J., Moretti T., Mandelli F., Ten Cate J.W.: Turnover of alpha-2-antiplasmin in patients with acute promyelocytic leukemia. Sacnhd J Clin Lab Invest 1985;45:suppl 178:75-80.

76.- Kantarjian H.M., Keating M.H., Walters R.S., Smith T.L., McCredie K.B., Friereich E.J.: Role of maintenance chemotherapy in acute promyelocytic leukemia. Cancer 1987;59:1258-1263.

77.- Kantarjian H.M., Keating M.J., Walters R.S., Smith T.L. McCredie K.B., Friereich E.J.: Acute promyelocytic leukemia. MD Anderson Hospital experience. Am J Med 1986;80:789-797.

78.- Kanakura Y., Yonezawa T., Hamaguchi Y., Otsuka A., Matsu-yoshi Y., Kondh H., Tamaki T., Katagiri S., Kanayama Y., Nishiura T., Aozasa K., Selichiro T.: Acute promyelocytic leukemia with a intracerebral mass and meningeal involvement after treatment of non Hodgkin's lymphoma. Cancer 1987;59(1):94-98.

- 79.- Langdon S.P. and Hickman J.A.: Correlation between the molecular weight and potency of polar compounds which induce the differentiation of HL-60 human promyelocytic leukemia cells. *Cancer Research* 1987;47 Jan (1):140-144.
- 80.- Larson R.A., Kondo K., Vardiman J.W., Butler A.E., Golomb H.M., Rowley J.D.: Evidence for a 15:17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med* 1984;76: 827-841.
- 81.- Leavey R.A., Kahn S.B., Brodsky I.: Disseminated intravascular coagulation. A complication of chemotherapy in acute myelomonocytic leukemia. *Cancer* 1970;26:142-145.
- 82.- Liso V., Troceoli G., Grande G.: Citochemical study of acute promyelocytic leukemia. *Blut* 1975; 30:261.
- 83.- Mc Donald G.A., Paul Janus Bruce C. Atlas de hematologia 1989 quinta edición, editorial Panamericana, pp. 73-173.
- 84.- Mc Kenna R.W., Parkin C., Bloomfield C.D., Sundberg R.D., Brunning R.D.: Acute promyelocytic leukemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. *Br J Haematol* 1982;50:201-214.
- 85.- Misawa S., Lee E., Schiffer C.A., Liu Z., Testa J.R.: Association of the translocation (15:17) with malignant proliferation of promyelocytes in acute leukemia and chronic myelogenous leukemia at blastic crisis. *Blood* 1986;67(2):270-274.
- 86.- Nauseef W.M.: Myeloperoxidase biosynthesis by a human promyelocytic leukemia cell line: Insight into myeloperoxidase deficiency. *Blood* 1986;67(4):865-872.

- 87.- Neame P.B.: Classifying acute leukemia by immunophenotyping
A combined FAB-immunologic classification of AML. *Blood* 1986:
68(6):1355-1362.
- 88.- Okajima K., Koga S., Okabe H., Ilhoue M., Takatsuki K.:
Characterization of the fibrinolytic state by measuring stable
cross-linked fibrin degradation products in disseminated intra-
vascular coagulation associated with acute promyelocytic leuke-
mia. *Acta Haematol* 1989;81:15-18.
- 89.- Okazaki T., Mochizuki T., Tashima M., Sawada H., Uchino
H.: Role of calcium ion in human promyelocytic leukemia HL-
60 cell differentiation. *Cancer Research* 1986;46:6059-6063.
- 90.- Paietta E., Gallanher R., Wiernik P.H., Stockert R.:
A membrane-bound lectin responsive to monocytic maturation
in the promyelocytic leukemia cell line HL-60.
- 91.- Parriera L., Matutes E., Marcus R.E.: Atypical promyelo-
cytic leukemia (M3) with immature primary granules and t(15:17)
Cancer Genet Cytogenet 1985;18:315-324.
- 92.- Plasencia-Mota A.P., Rivas-Vera M.S., Garcia-Vidrios
M.V., Narvaez-Rivera R.N.: Leucemias agudas no linfoides.
Tratado de Medicina Practica. Medicina. 1989;8:56-67.
- 93.- Pogliani E.M., Salvatore M., Masera G., Corneo G.:
Antifibrinolytic therapy in acute promyelocytic leukemia.
Acta Haematol 1989;81:58-59.
- 94.- Pearson E.C., Matthews J.G., Hayhoe F.G.J.: Ultrastructur-
e and cytogenetics in seven cases of acute promyelocytic
leukemia (APL). *J. Haematol* 1986;63:247-256.

- 95.- Pittman G.R.: Acute promyelocytic leukemia. A report of 3 autopsied cases. Am J Clin Pathol 1966:16:214-220.
- 96.- Rand J.J., Moloney W.C., Sise H.S.: Coagulation defects in acute promyelocytic leukemia. Arch Intern Med 1969:123:39-48.
- 97.- Rappaport Samuel I.: Introduccion a la hematologia. 1984. segunda reimpresión, editorial Salvat, pp. 164-197.
- 98.- Rifkind Richard A.: Hematologia clinica. 1986, tercera edicion, editorial Interamericana, pp. 115-123,
- 99.- Rosenthal R.L.: Acute promyelocytic leukemia associated with hypofibrinogenemia. Blood 1963:21:495-508.
- 100.- Ruggero D., Tura S., Mandeli F.: Acute promyelocytic leukemia: results and therapy and analysis of 13 cases. Acta Hematol 1977:58:108-119.
- 101.- Rodeghiero F., Avvisaati G., Castman G., Barbui T., Mandelli F.: Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMENA retrospective study in 268 consecutive patients. Blood 1990:75(11):2112-2117.
- 102.- Sakurawa N., Takahashi K., Hoshiyama M., Jimbo C., Matsuoka M., Onishi Y.: Pathologic cells as procoagulant substance of disseminated intravascular coagulation syndromemin acute promyelocytic leukemia. Thromb Res 1976:8:263.
- 103.- Salamanca G.F.: citogenetica humana. Fundamentos y aplicaciones clinicas, 1988, primera edición, editorial Panamericana, pp. 341.
- 104.- Sanchez Fayos I.: Leucemias agudas promielociticas aspectos clinicos bilogicos, factores pronosoticos, respuesta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

terapeutica y posibilidades de curacion de 34 casos (1970-1988) *Sangre* 1990:35(1):33-40.

105.- San Miguel J.F., Fisac P., Gonzalez M., Calmuntia M.J., Hernandez J., Bascones G.: Immunological phenotype of the microgranular variant of acute promyelocytic leukemia. *Haematologia* 1987:20:49-50.

106.- Sanz M.A., Jarque I., Martin G., Lorenzo I., Martinez J., Rafecas J., Pastor E., Sanz G., Gomez F.: Acute promyelocytic leukemia. Therapy results and prognostic factors. *Cancer* 1988:61:7-13.

107.- Sultan C., Heilman-Goault M., Tulliez M.: Relationship between blast cell morphology and occurrence of disseminate intravascular coagulation. *Br J Hematol* 1973:24:255-259.

108.- Sun Nora C.J.: Diagnosis leukemia with granulocyte leukemia cells (excluding eosinophilic leukemias). *May Clin Pron* 1987:62:1049-1061.

109.- Testa J.R., Golomb H.M., Vardiman J.W., Butler A.E.: Hypergranular promyelocytic leukemia (APL). Cytogenetic and ultraestructura specificity. *BLodd* 1978:52:272-280.

110.- Thompson Arthur R., Harker Laurence A.: Hemostasia y trombosis, 1985, primera edición, editorial El Manual moderno, pp 131-138.

111.- Tan H.K., Wages B., Gralnick H.R.: Ultrastructural studies in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1972;39:628-636.

112.- Tomonaga M., Yoshida y., Tagawa M., Jinai I., Kiruyama K., Amenomori T., Yoshiyoka A., Matsuo T., Nonaka H., Ichimura M.: Cytochemistry of acute promyelocytic leukemia (M3): leu-

mic promyelocytes exhibit heterogenous pattern in cellular differentiation. Blood 1985:66:35.

113.- Tortora G., Tagliaferri P., Clair T., Colamonici O., Heckers L.M., Robins R.K., Cho-Chung Y.S.: Site selective cAMP analogs at micromolar concentrations induce growth arrest and differentiation of acute promyelocytic, chronic myelocytic and acute lymphocytic human leukemia cell lines. Blood 1988: 71(1):230-233.

114.- Verma T.: Variants of promyelocytic leukemia: their relation to myelodysplasia (letter). Am J. Hematol 1990 mar; 33(3):223.

115.- Vertut-Croquin A., Brajtburg J., Medoff G.: Two mechanisms of synergism when amphotericin B is used in combination with actinomycin D or 1(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea against the human promyelocytic leukemia cell line HL-60. Cancer Research 1986:46:6054-6058.

116.- Vives Conrrons J.L., Aguilari Bascompte J.L.: Manual de técnicas de laboratorio en hematología 1988, segunda reimpression, editorial Salvat, pp. 148-158.

117.- White J.G.: Demonstration of acid phosphatase activity in auer bodies. Blood 1967:29:667-682.

118.- Woodliff H.J.: Hematología Clínica. 1981, primera edición, editorial El Manual Moderno, pp. 133-149.

119.- Yunis J.J.: Prognostic significance of chromosome abnormalities in acute leukemias and myelodysplastic syndromes. Clinics Haematol 1986:15:596-620.

120.- Wintrobe M.M.: Clasification, pathogenesis and etiology of neoplastic disease of the hematopoietic system: Clinical Hematology M.M. Wintrobe (ED) Lean and Febiger Phil eighth ed 1981, chap 60, pp 1449-1492.

121.- Meeting report: Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working lclassification of the acute myeloid leukemias, Br J. Haematol 1988:68:487-494.