



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**MANEJO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA
AGUDA EN RECAÍDA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

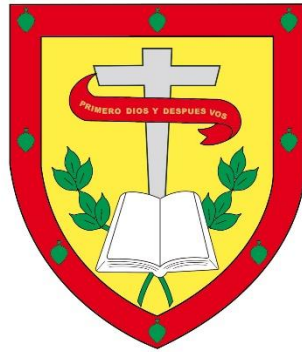
AUTOR: JENNIFER VALERIA ZHUNIO PÉREZ

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIAN REIBÁN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**MANEJO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA
AGUDA EN RECAÍDA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JENNIFER VALERIA ZHUNIO PÉREZ

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD

Jennifer Valeria Zhunio Pérez portadora de la cédula de ciudadanía N° **0107230336**. Declaro ser el autor de la obra: “**Manejo de la leucemia promielocítica aguda en recaída**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 23 de julio de año 2025

F:..... Firmado electrónicamente por:
**JENNIFER VALERIA
ZHUNIO PEREZ**
Validar únicamente con FirmaEC

Jennifer Valeria Zhunio Pérez

0107230336

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Manejo de la leucemia promielocítica aguda en recaída**" realizado por **Jennifer Valeria Zhunio Pérez** con documento de identidad No. **0107230336** previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 23 de julio de año 2025



F:

Dr. Esteban Adrián Reibán Espinoza

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Este ha sido un camino gratificante, lleno de aprendizajes y desafíos, que hubiese sido imposible recorrer sin el apoyo y el amor de cada persona que se cruzó en él.

A mis padres, Gloria y Carlos, el motor de mi vida y mis amores incondicionales. Gracias por ser mi sostén inquebrantable, mi fuerza motriz en cada paso, y el ejemplo constante de entrega y valentía.

A mi pequeño ángel, por motivarme cada día con su luz y ternura. Estos años de carrera también son tuyos. Todo lo que soy y todo lo que logre, será siempre por ustedes y para ustedes.

A mis queridos y buenos amigos, a todos ellos, gracias por cada sonrisa, cada palabra de aliento y por regalarme los mejores momentos en este viaje.

AGRADECIMIENTO

Mi más sincero agradecimiento a mi familia, amigos y docentes que me han acompañado e inspirado a lo largo de la carrera. Agradezco al Dr. Esteban Reibán por su desempeño y acompañamiento para el desarrollo de este estudio, sobre todo por su dedicación e ímpetu para la docencia y el profundo interés de investigación inculcados en mi persona.

RESUMEN

La leucemia promielocítica aguda se ha convertido en la forma más manejable de la leucemia mieloide, con tasas de supervivencia significativamente altas, sin embargo, aproximadamente una décima parte de pacientes experimenta una recaída, por lo cual es importante conocer el antecedente terapéutico de primera línea para la elección acertada de una estrategia de tratamiento óptima temprana.

Diversos factores se consideran en la elección de la intervención terapéutica como la estratificación de riesgo basada en el recuento leucocitario, tiempo de remisión, comorbilidades, mutaciones y variantes de LPA, influyen en el pronóstico y sobrevida global. El monitoreo trimestral dentro de los tres primeros años posteriores a la primera remisión es crucial por ser un periodo de alta susceptibilidad a recaída.

La selección terapéutica inicial es el factor determinante para lograr la remisión completa de la enfermedad y prevenir la recaída, en esta última, la administración adicional de antraciclinas y gemtuzumab-ozogamicina a la terapia base de ácido transretinoico con trióxido de arsénico aseguran la primera fase del tratamiento, el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo en la fase de consolidación, como segunda alternativa a este último se emplea el trasplante alogénico. El trasplante autólogo y trióxido de arsénico ocupan un rol fundamental en la terapia en recaída, su eficacia conduce a mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad y menores tasas de mortalidad.

Palabras clave: leucemia promielocítica aguda, recurrencia, trasplante, tratamiento farmacológico

ABSTRACT

Acute promyelocytic leukaemia has become the most manageable form of myeloid leukaemia, with significantly high survival rates, however approximately one tenth of patients experience a relapse, which is why it is important to know the first-line therapeutic background for the accurate choice of an optimal early therapeutic strategy.

Several factors are considered in the choice of therapeutic intervention such as risk stratification based on leukocyte count, remission time, comorbidities, mutations and APL variants that influence prognosis and overall survival. Quarterly monitoring within the first three years after first remission is crucial as this is a period of high susceptibility to relapse.

Initial therapeutic selection is the determining factor in achieving complete disease remission and preventing relapse. In the latter, additional administration of anthracyclines and gemtuzumab-ozogamicin to transretinoic acid therapy with arsenic trioxide ensures the first phase of treatment, autologous haematopoietic stem cell transplantation in the consolidation phase, and allogeneic transplantation is used as a second alternative to the latter. Autologous transplantation and arsenic trioxide play a key role in relapse therapy, their efficacy leading to higher disease-free survival rates and lower mortality rates.

Keywords: acute promyelocytic leukaemia, drug therapy, relapse, transplantation.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
METODOLOGÍA	12
DESARROLLO	14
1.1.1 Definición.....	14
1.1.2 Fisiopatología	14
1.1.3 Manifestaciones clínicas.....	15
1.1.4 Diagnóstico.....	15
1.1.5 Tratamiento.....	16
1.1.6 Diagnóstico de LPA en recaída	17
1.1.7 Tratamiento de LPA en recaída	17
1.1.8 El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).....	18
1.1.9 Alternativas al TCMH en consolidación	19
1.1.10 Pronóstico	19
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXOS	26

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA), resultado del gen de fusión PML-RAR α , presenta una marcada tendencia a muertes prematuras por trastornos de coagulabilidad y hemorragias (1). La supervivencia a largo plazo es del 90% post tratamiento, sin embargo, una corta fracción de pacientes, entre el 10% y el 15%, experimenta una o varias recaídas, en las cuales el pronóstico post tratamiento no presenta un panorama tan favorable, disminuyendo de la tasa de supervivencia global (2).

La incidencia anual a nivel mundial de la LPA representa del 10 al 15%, según el programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (3). En Europa, la mayor incidencia se concentra en España alcanzando un 20%, reportando tasas de remisión completa y supervivencia a largo plazo superiores al 85 % en pacientes tratados (4). La proporción de LPA es mayor en la población latinoamericana con un 37,5% en comparación con la población no latina con un 6,4% y sus tasas de supervivencia han incrementado del 60% al 80% por la introducción de tratamientos específicos (5). En Ecuador, en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, la LPA fue la más prevalente con un 24,5% de casos de 401 pacientes entre el 2015 y 2018 (6). En Cuenca, entre el 2017 y 2019 en el Instituto del Cáncer SOLCA se ha registrado 1 caso de LPA en una paciente femenina de mediana edad (7).

La enfermedad recidivante y recaídas se desarrolla entre el 5-10% de pacientes, sobre todo en los tres primeros años y su tratamiento incluye varios regímenes que incluyen ácido transretinoico (ATRA), trióxido de arsénico (ATO), antraciclinas y gemtuzumab-ozogamicina (GO) (8). La aplicación como primera línea de manejo de ATRA sumado a quimioterapia ha garantizado una tasa completa de remisión y supervivencia de más del 85% incluyendo el uso de trióxido de diarsénico (As₂O₃) oral en fases de inducción y de mantenimiento con el fin de evitar recaídas y lograr una remisión completa (9). El tratamiento en recaída es escogido en dependencia del tratamiento usado en primera línea, no obstante, para lograr una segunda remisión completa la opción idónea es el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) autólogo y en casos de segunda recaída el empleo de un TCMH alogénico prescindiendo del estado de remisión siendo un tratamiento de rescate alternativo con obtención de buenos resultados (10). Sin embargo, existe un mejor pronóstico con el empleo de un TCMH autólogo en comparación con un

TCMH alogénico además de la viabilidad y eficacia que se experimenta con la aplicación de este procedimiento después de una terapia de rescate con ATO de base (11).

La presente investigación concentra su importancia en el correcto abordaje de las posibilidades terapéuticas aplicadas en una recaída de LPA que permitirán lograr una respuesta molecular y hematológica óptima.

METODOLOGÍA

Tipo de diseño: Revisión bibliográfica

Materiales y Métodos

La presente revisión bibliográfica se efectuó desde el 1 de diciembre de 2023 al 31 de marzo de 2024, mediante una búsqueda de documentos bibliográficos de carácter científico provenientes de bases de datos fiables como Pubmed, Scopus y Web of Science por medio de las siguientes palabras claves según Medical Subject Headings (MeSH): “acute promyelocytic leukaemia”, “relapse”, “treatment”, “transplantation”; y según los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) los siguientes términos de búsqueda: “leucemia promielocítica aguda”, “recaída”, “trasplante”, “tratamiento”. Se empleó el operador booleano AND y se construyó el siguiente algoritmo de búsqueda: “acute promyelocytic leukaemia AND relapse AND treatment AND transplantation”.

Se obtuvo un resultado de 114 artículos, se aplicaron los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

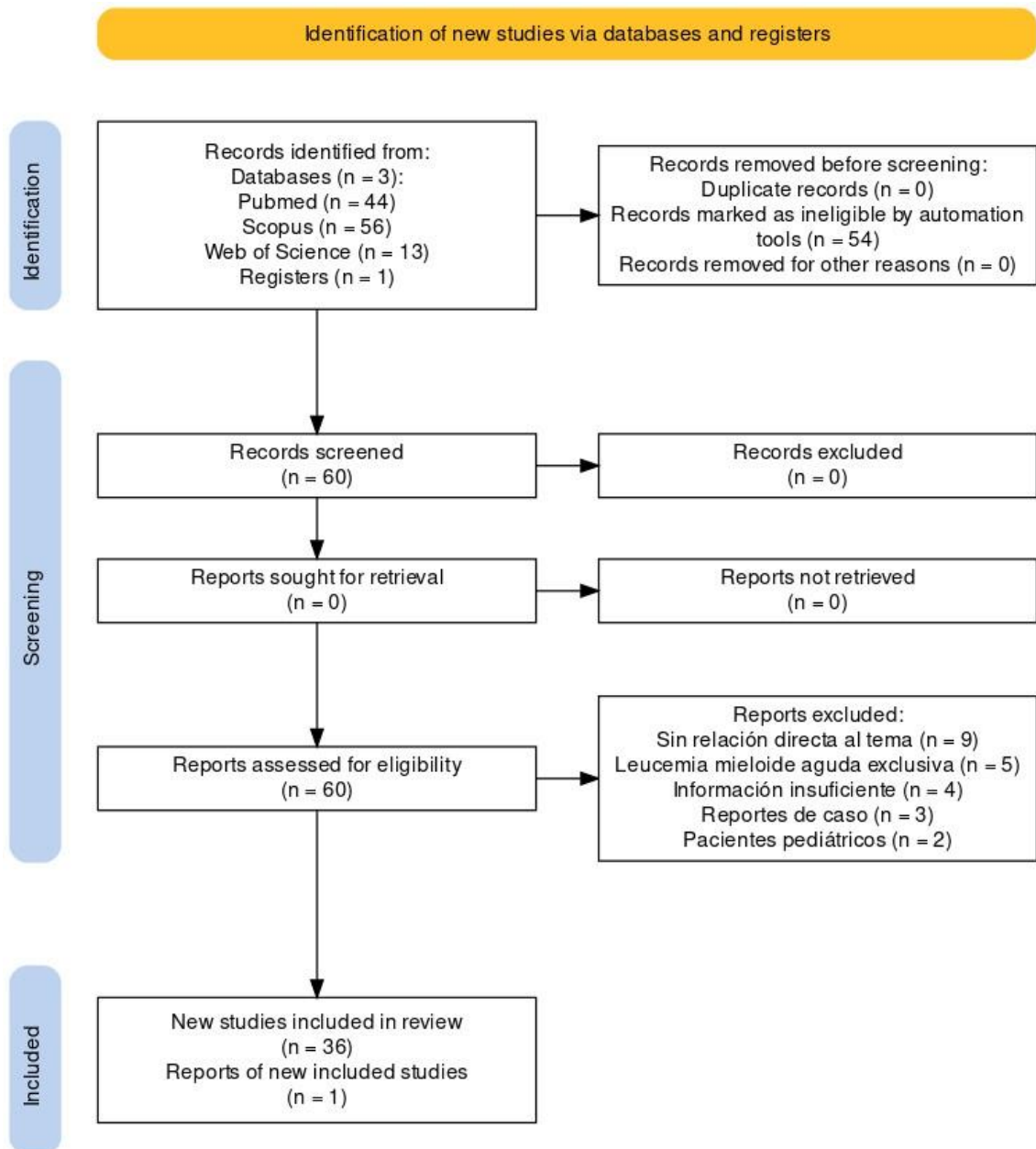
- Artículos científicos originales, ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis.
- Artículos científicos publicados desde enero de 2019 a enero 2024.
- Artículos científicos publicados en idioma inglés y español.

Criterios de exclusión

- Artículos publicados en páginas web que carecen de rigor científico.
- Artículos sin lectura completa.
- Artículos sin redacción de argumento al tema a investigar
- Artículos como reseñas, editoriales y cartas.

Obteniendo un total de 59 artículos científicos. Se excluyen 23 estudios: 9 sin relación directa con el tema , 5 debido a que se trataban exclusivamente de leucemia mieloide aguda, 4 por información insuficiente, 3 reportes de casos y 2 relacionados con pacientes pediátricos. Obteniendo finalmente 36 artículos de calidad científica y una tesis de grado.

Diagrama de flujo de selección de estudios:



DESARROLLO

1.1.1 Definición

La LPA, subclase de la leucemia mieloblástica aguda (LMA), es el bloqueo en la diferenciación de células madre mieloides que provoca el acúmulo de promielocitos en médula ósea (MO), representa el 15% de casos de AML aproximadamente (2). Este subtipo morfológico actualmente con nuevas pautas terapéuticas se ha convertido en la forma más curable de leucemia aguda con tasas de supervivencia que superan el 90% gracias al uso de ATRA y ATO; los fracasos terapéuticos se manifiestan por la muerte temprana de los pacientes de alto riesgo (4).

1.1.2 Fisiopatología

La LPA se origina de una traslocación del receptor alfa del ácido retinoico (RAR α) localizado en el cromosoma 17 con el cromosoma 15, específicamente el gen de la leucemia promielocítica (PML-RAR α) que reduce la diferenciación mieloides típica mediante la inhibición de la transcripción (12). Esta aberración citogenética provoca que los precursores mieloides se acumulen en la MO y el torrente sanguíneo durante la etapa promielocítica (13).

Existen otras fusiones genéticas menos prevalentes de la familia de receptores de ácido retinoico como RARG o RARB con características diferentes a la LPA típica siendo resistentes al tratamiento convencional (11). La desregulación de las vías de coagulación y hemostasia se deben a la expresión elevada de procoagulantes y citocinas (IL1 β , TNF α) por parte de promieloblastos malignos y de anexina II (activadores de tPA) desencadenando hiperfibrinólisis y descontrol de plasmina (14).

Los promielocitos malignos expresan proteínas profibrinogénicas a través del incremento de la expresión de factor tisular en células de LPA y a la vez profibrinolíticas por la expresión constante de anexina II estimulando el activador tisular del plasminógeno (tPA), provocando un consumo acelerado de factores de coagulación que se exacerba con los productos de liberación intracelular de la apoptosis de células de LPA (15). En la mayoría de pacientes existe una relación fibrinolítica-fibrinogénica a favor de la fibrinólisis, a pesar de ello, en casos más raros los pacientes presentan episodios de trombosis donde la relación cambia (16).

El marcador más común de riesgo de muerte y hemorragia severa se determina por la carga de LPA en el sangre periférica y sobretodo en el recuento leucocitario con cifras de

$10 \times 10^9/l$ a $30 \times 10^9/l$; así como también niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) como marcador predictor de hemorragia severa ($>700U/l$), además de reflejar el recambio celular maligno relacionado con la hiperleucocitosis (17).

1.1.3 Manifestaciones clínicas

La edad de presentación es entre los 40 y 70 años generalmente en personas hispanas y pacientes obesos (9). Los pacientes experimentan astenia marcada y evidencia de coagulopatía desde cuadros leves de hemorragia mucocutánea como epistaxis, sangrado gingival, petequias, menorragia hasta cuadros graves como hemorragia intracraneal o pulmonar, además se pueden presentar eventos tromboticos como trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular o embolia pulmonar en menor frecuencia (18).

1.1.4 Diagnóstico

La evaluación inicia con un frotis de sangre periférica enfocado en la morfología nuclear, la cual es excéntrica, bilobulada, plegamiento de contornos y prominencia del nucleolo, además la identificación de promielocitos de gránulos azurófilos de forma irregular o la presencia de bastones de Auer (19).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y estratificación del riesgo en LPA.

▪ Niveles elevados de dímero D (>500 ng/mL)	
▪ Tiempos de tromboplastina y protrombina prolongados	
▪ Trombocitopenia	
▪ Fibrinógeno <150 mg/dL	
▪ Recuento leucocitario:	
Alto riesgo	$>10.000/ul$
Bajo riesgo	$\leq 10.000/ul$

Fuente: Elaborado por Zhunio Jennifer en base a Pollyea DA, et al. (20).

La demostración citogenética de la translocación t(15;17) y el diagnóstico genético es obligatorio, se realiza en muestras de MO donde la hibridación fluorescente in situ (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real o con transcriptasa inversa (RQ-PCR o RT-PCR) definen la isoforma del gen PML-RAR α y poseen alta sensibilidad y especificidad, destacando a la isoforma bcr1 de mayor prevalencia en Latinoamérica (20). Otra forma de detección de PML-RAR α más eficaz, simple y

específico es RT-QLAMP (Reverse Transcription-Quenching Loop-mediated Isothermal Amplification) (21).

1.1.5 Tratamiento

Una vez diagnosticada la LPA se inician transfusiones de crioprecipitados, plaquetas, fibrinógeno y plasma fresco congelado, en el momento del diagnóstico y diariamente una o más veces al día según necesidad con la finalidad de mantener niveles de fibrinógeno >150 mg/dl, plaquetas >50.000/ul y tiempos de coagulación cerca de valores óptimos (19). No está indicado el uso rutinario de anticoagulantes o antifibrinolíticos y sobretodo evitar procedimientos invasivos como cateterismos, punción lumbar debido al considerable riesgo de hemorragias (22).

Una vez diagnosticada la LPA el tratamiento consiste en tres etapas: inducción, consolidación y de mantenimiento con esquemas según el riesgo, lo cual resulta en altas tasas de supervivencia global (SG) (93 a 99%) y libre de eventos (SLE) (80 a 97%) y hasta el 100% de remisiones completas (23).

En base a la National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) en pacientes de bajo riesgo, la inducción consta de ATRA + ATO, la fase de consolidación con el mismo esquema por 4-7 ciclos más se cumple solo si en el hemograma (plaquetas >100.000/ul, neutrófilos >1000/ul) el día 28 al 35 caso contrario biopsia y aspirado medular para evidenciar blastos <5% sin promielocitos anormales (20). Si no es posible la administración de ATO se emplea ATRA + Idarrubicina en >70 años en la inducción, continuando la consolidación manteniendo el esquema más mitoxantrona; o por otra parte ATRA + GO dosis única en la inducción (24).

En pacientes de alto riesgo existes diversas opciones en fase de inducción: ATRA + Idarrubicina + ATO, ATRA + ATO + GO dosis única o ATRA + daunorrubicina + citarabina cuyas fases de consolidación constan del mismo régimen, resaltando la importancia de ATRA en este grupo de riesgo ya que reemplaza las células LPA por neutrófilos terminales controlando la coagulopatía (25).

Una vez finalizada la consolidación se comprueba la remisión molecular por PCR, con el necesario control de su negatividad cada 3 meses por un periodo de 2 años (26). La terapia de mantenimiento incluye ATRA + 6-mercaptopurina o metotrexato (MTX) continuo con tasas de recidiva <13% proporcionando un gran beneficio a pacientes de alto riesgo, no

obstante, ensayos clínicos no garantizan beneficios a largo plazo de este esquema de mantenimiento ya que no se evidenciaron diferencias significativas (15).

1.1.6 Diagnóstico de LPA en recaída

La recaída hematológica es el resurgimiento de promielocitos anormales en más del 5% en MO; recaída molecular se define como PCR sucesivos positivos en más de dos ocasiones (intervalo 2-4 semanas entre muestras) conjunto a niveles de PML-RARa en muestras analizadas en dos laboratorios independientes, este último asociado directamente con recaída al finalizar la fase de inducción (11).

Se reportan 14 variantes de LPA, cuatro de ellas se expresan con baja sensibilidad o resistencia al tratamiento: variantes ZBTB16-RARa, STAT5b-RARa, BCor-RARa y TBLR1-RARa que representan el 30-80% de recaídas en diversos estudios (22). Generalmente la recaída ocurre en los primeros tres años, con una incidencia mayor en pacientes tratados con quimioterapia y ATRA conjunta, el mecanismo se desconoce y puede variar entre resistencia, catabolismo acelerado, ineficacia en alcanzar el núcleo celular, mutaciones de ligandos PML-RARa o incluso anomalías cromosómicas (27).

Seleccionar la terapia apropiada después de haber tenido una remisión completa está determinada por factores propios del paciente como la edad, diversas comorbilidades, presencia o no de donantes, y otros factores relacionados con la enfermedad como la intensidad de la respuesta, resultado molecular al concluir el tratamiento, el tiempo en remisión y la probabilidad de la existencia de mutaciones (28).

1.1.7 Tratamiento de LPA en recaída

La elección del tratamiento en recaída se basa en el esquema de primera línea aplicado, según la guía European Leukemia Net (ELN) se recomienda una terapia cruzada a base de ATRA con ATO en el caso de haber recibido ATRA-quimioterapia hasta obtener una enfermedad mínima residual (EMR) negativa, por otro lado, los pacientes que recibieron ATO deben recibir ATRA y quimioterapia (19).

Según la guía NCCN se consideran 6 meses para clasificar en recaída temprana o tardía; en la recaída temprana si el tratamiento inicial fue ATO + ATRA se aplicará antraciclinas (citarabina y daunorrubicina) o GO. Por otra parte, ya sea en recaídas tempranas o en nula exposición previa de ATO se aplica el régimen ATO + ATRA + dosis única de GO hasta lograr remisión completa confirmada en MO (20).

En recaídas tardías posterior a la administración de ATO se emplea ATO + ATRA + antraciclinas o dosis única de GO hasta lograr remisión en MO; el empleo de ATRA potencia la diferenciación de células LPA en granulocitos en su normalidad sin provocar hipoplasia de MO ni complicaciones hemorrágicas graves asociadas a la quimioterapia (28).

Al lograr la segunda remisión morfológica confirmada en PCR cuantitativa por MO se debe considerar si es posible el TCMH autólogo, caso contrario, aplicar una terapia adicional de consolidación con ATO por 6 ciclos; cabe recalcar que la reintroducción de ATO alcanza la remisión molecular en gran parte de pacientes, no obstante el riesgo de recaída posterior es significativo especialmente si el trasplante autólogo no fue realizado como consolidación (29).

Por otra parte, después del ciclo de consolidación aplicado por primera vez, si el paciente no logra la remisión molecular por medio de PCR en médula, es preciso emplear un TCMH de un donante compatible (hermano, haploidéntico, no familiar o fuente cordón umbilical) siempre y cuando se realice la prueba 3 semanas posterior a la finalización de ATO con el fin de evadir falsos positivos (30).

Adicionalmente se ha descrito el inicio de ATO oral posterior a la consolidación con ATRA y quimioterapia ofreciendo un periodo de SLE superior a ATRA y quimioterapia sola induciendo una segunda remisión completa en más del 90% de pacientes con LPA, cuenta con un perfil de seguridad cardiaco oportuno donde no existe prolongación importante del intervalo QT, es preciso administrar profilaxis por casos de reactivación del virus herpes zóster (31).

1.1.8 El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

Las guías ELN y NCCN proponen como terapia de consolidación post rescate el auto TCMH en pacientes que alcanzan una segunda remisión molecular, y quienes no lo logran, se recomienda un alo-TCMH, mejorando las tasas de supervivencia a 7 años en un 20-28% en comparación con los que no se someten a trasplantes (19,20).

Antes del procedimiento se realiza una terapia de rescate con ATO posterior a la recolección de células CD34+, es bien tolerada por la mayoría de pacientes, sin embargo esta terapia extiende el intervalo QT/QTc aumentando el riesgo de arritmias peritrasplante, por lo que se limita la administración de ATO un mes antes y después del TCMH (10).

Una terapia de consolidación efectiva posterior a la segunda remisión completa (RC2) se basa en el tipo de trasplante, ya que el auto-TCMH se relaciona con una mejor respuesta en cuanto a disminución de la mortalidad relacionada con el trasplante, enfermedad injerto-huésped ausente, mejor calidad de vida, no obstante, se contrarresta con la probabilidad mayor de recaída (32).

El trasplante alogénico conlleva un menor riesgo de recaída pero no presenta los beneficios relatados anteriormente en el trasplante autólogo. No obstante, las pautas actuales sugieren el auto-TCMH como elección para aquellos que han logrado una segunda remisión molecular, caso contrario se aplica el alo-TCMH (30).

Los donantes de células madre en alo-TCMH son hermanos compatibles en la mayoría de ocasiones, sin embargo no existe diferencia significativa en el pronóstico o complicaciones con otro tipo de opciones como donantes no compatibles, haploidénticos, sangre de cordón umbilical y células madre de familiares (33).

1.1.9 Alternativas al TCMH en consolidación

A pesar de que el TCMH expresa buenos resultados, cierta fracción de pacientes puede obtener una supervivencia a largo plazo con una terapia ATO post-remisión con una duración de 10-15 días al mes por seis meses con tasas de SG y SLE del 47-58% a 5 años que son menores a las tasas post auto-TCMH, no obstante, es una opción interesante para aquellos que no dispongan o elijan el trasplante como opción (23).

El uso de otras terapias como GO en tratamiento único, tamibaroteno único o combinado con ATO, venetoclax y combinaciones, o añadir mitoxantrona a ATO y ATRA e incluso ATO oral se han descrito en la literatura pero no cuentan con estudios prospectivos controlados (34).

1.1.10 Pronóstico

En estudios retrospectivos, auto-TCMH posterior al régimen ATRA obtuvo mayores tasas de supervivencia sin recidiva (SSR) que un TCMH alogénico con el 92% y 79% respectivamente, así como también una mejoría de las tasas de SG a 5-7 años. La recidiva no es significativa en el trasplante alogénico pero la mortalidad es mayor, disminuyendo la SG en estos pacientes (35).

Respecto a ATO y el rol posterior de un autotrasplante o TCMH alogénico no está descrito ampliamente en la literatura puesto que la terapia de consolidación óptima no está

definida específicamente en casos de recaída. Los estudios disponibles comparan una terapia de consolidación al auto-TCMH con terapia ATO único en mantenimiento obteniendo como resultado mayores tasas de SLE (85%) frente al régimen ATO de mantenimiento (35%) (33).

Iniciar la terapia tempranamente, inmediatamente después del diagnóstico de la recaída molecular conduce a mejores resultados en comparación con el tratamiento posterior a una recaída hematológica evidente especialmente en pacientes de alto riesgo, los cuales presentan una mejor respuesta molecular al esquema ATRA + ATO + GO (34).

Cerca del 30% de pacientes con diagnóstico de LPA presentan la mutación FLT3-ITD con un peor pronóstico en tratamientos aplicados con ATRA, estos pacientes tienen probabilidades altas de leucocitosis significativa en el momento de la detección, representan mayor mortalidad en la etapa de inducción y SG baja (36).

El antígeno de membrana CD56 expresado en cerca del 10% de pacientes con LPA se relaciona con la isoforma bcr3 con tasas de recaída del 22% posterior al tratamiento ATRA + idarrubicina además de la disminución de SG a 5 años; la expresión de CD34 también se relaciona con una alta presentación de isoformas bcr3 y de altas tasas de recaída en pacientes tratados únicamente con ATO (37).

CONCLUSIONES

La recurrencia de LPA es rara y ocurre mayormente durante los primeros tres años después de alcanzar una remisión completa, evento imprevisto pero plausible, impacta significativamente sobre la calidad de vida de los pacientes, ya que las tasas de supervivencia después de la primera remisión son altas, por ello la importancia del monitoreo de promielocitos, PCR trimestral y su clasificación en temprana o tardía. La terapia usada en primera línea determina el plan terapéutico en recaída, resaltando la mayor incidencia de la misma en el uso de ATRA y quimioterapia conjunta. El esquema base en recaída es ATRA más ATO al cual se añaden antraciclinas o GO dosis única según el caso, finalmente la fase de consolidación con TCMH autólogo asegura la segunda remisión con una respuesta altamente favorable, caso contrario se emplea el TCMH alogénico, obteniendo así la diferenciación de células LPA a granulocitos normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yilmaz M, Naqvi K, Ravandi F. Current and emerging treatments for acute promyelocytic leukemia. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. Taylor and Francis Ltd; 2019; 7:453–61.
2. Mejía-Buriticá L, Torres-Hernández JD, Vásquez G de J. Acute promyelocytic leukemia. State of the art. *Iatreia*. 2021;34(1):42–53.
3. Dinmohamed AG, Visser O. Incidence of acute promyelocytic leukemia across Europe: results of Rarecarenet-a population-based study. *Stem Cell Investig*. 2019; 6:37.
4. Jillella AP, Arellano ML, Gaddh M, Langston AA, Heffner LT, Winton EF, et al. Comanagement strategy Between Academic Institutions and Community Practices to Reduce Induction Mortality in Acute Promyelocytic Leukemia. *JCO Oncol Pract*. 2024;17:497–505.
5. Silva WF da, Rosa LI da, Marquez GL, Bassolli L, Tucunduva L, Silveira DRA, et al. Real-life Outcomes on Acute Promyelocytic Leukemia in Brazil – Early Deaths Are Still a Problem. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(2):116–22.
6. Carrera C, Mero M, Navarro V, Reina J. Prevalencia de los subtipos de leucemia aguda en pacientes atendidos en el área de hematología del Hospital de especialidades Eugenio Espejo desde agosto del 2015 a agosto del 2018. *Reflexiones*. 2022;19(1).
7. Rodríguez D. Frecuencia de inmunofenotipos de leucemia mieloide aguda por citometría de flujo en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 – 2019. [Tesis de grado en Laboratorio clínico]. Universidad de Cuenca; 2023.
8. Breccia M, Foà R. Intravenous arsenic trioxide and all-trans retinoic acid as front-line therapy for low-risk acute promyelocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(2):81–7.
9. Pike LRG, Royce TJ, Mahal AR, Kim DW, Hwang WL, Mahal BA, et al. Improving Outcomes of Acute Promyelocytic Leukemia in the Current Era: Analysis of the SEER Database. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(2):169–75.

10. Yanada M, Takami A, Mizuno S, Mori J, Chou T, Usuki K, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in adults: 25 years of experience in Japan. *Int J Hematol.* 2020;111(1):93–102.
11. Tang FF, Lu SY, Zhao XS, Qin YZ, Liu XH, Jia JS, et al. PML-RARA transcript levels at the end of induction therapy are associated with prognosis in non-high-risk acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid plus arsenic in front-line therapy: long-term follow-up of a single-centre cohort study. *Br J Haematol.* 2021;195(5):722–30.
12. Jillella AP, Lee SJ, Altman JK, Luger SM, Tallman MS, Foran JM, et al. A Simplified Patient Care Strategy to Decrease Early Deaths in Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Results of the ECOG-ACRIN EA9131 Trial. *Blood.* 2024; 140(1):1011–3.
13. Tan Y, Wang X, Song H, Zhang Y, Zhang R, Li S, et al. A PML/RARa direct target atlas redefines transcriptional deregulation in acute promyelocytic leukemia. 2021; 137(11): 1503-17.
14. Hambley BC, Tomuleasa C, Ghiaur G. Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemia: Can We Go Beyond Supportive Care?. *Frontiers in Medicine.* Frontiers Media S.A. 2021; 8:722614.
15. Iyer SG, Elias L, Stanchina M, Watts J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions. *Frontiers in Oncology.* Frontiers Media S.A. 2023; 12: 1062524.
16. Arana-Luna LL, Alvarado-Ibarra M, Silva-Michel LG, Morales-Maravilla A, González-Rubio M del C, Chávez-Aguilar LA, et al. Consenso de leucemia mieloide aguda en México. *Gac Med Mex.* 2023;158(73): 1-51.
17. Naymagon L, Moshier E, Tremblay D, Mascarenhas J. Predictors of early hemorrhage in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(10):2394–403.
18. Naymagon L, Mascarenhas J. Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia: Can it be predicted and prevented?. *Leukemia Research.* Elsevier Ltd; 2020; 94: 106356.
19. Sanz MA, Fenau P, Tallman MS, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2019; 133(15): 1630-41.

20. Pollyea DA, Altman JK, Chair V, Assi R, Bachiashvili K, Fathi AT, et al. Acute Myeloid Leukemia-Clinical Practice Guidelines. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2024;13–22.
21. Cai P, Wu Q, Wang Y, Yang X, Zhang X, Chen S. An effective early death scoring system for predicting early death risk in de novo acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(8):1989–95.
22. Fouzia NA, Sharma V, Ganesan S, Palani HK, Balasundaram N, David S, et al. Management of relapse in acute promyelocytic leukaemia treated with up-front arsenic trioxide-based regimens. *Br J Haematol*. 2021;192(2):292–9.
23. Sanz J, Labopin M, Sanz MA, Aljurf M, Sousa AB, Craddock C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with relapsed acute promyelocytic leukemia in second complete remission. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(6):1272–80.
24. Designed Research; L JMLC. Arsenic trioxide replacing or reducing chemotherapy in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(6): 382118.
25. Kim S, Jung J, Ahn SY, Kim M, Jeon SY, Lee CH, et al. Risk stratification for early mortality in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a multicenter, non-selected, retrospective cohort study. *Front Oncol*. 2024; 14:1307315.
26. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal*. Springer Nature. 2021; 11:123
27. Min GJ, Cho BS, Park SS, Park S, Jeon YW, Yahng SA, et al. Treatment for relapsed acute promyelocytic leukemia: what is the best post-remission treatment? *Blood Res*. 2022;57(3):197–206.
28. Ciftciler R, Haznedaroglu IC, Ozcebe O, Aksu S, Sayınalp N, Goker H, et al. The comparison of bone marrow kinetics between patients with acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia after induction chemotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2020;42(1):17–21.
29. Kulkarni U, Ganesan S, Alex AA, Palani H, David S, Balasundaram N, et al. A phase II study evaluating the role of bortezomib in the management of relapsed acute promyelocytic leukemia treated upfront with arsenic trioxide. *Cancer Med*. 2020;9(8):2603–10.

30. Yanada M, Matsuda K, Ishii H, Fukuda T, Ozeki K, Ota S, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(12):847.1-847.8.
31. Gill HS, Yim R, Kumana CR, Tse E, Kwong YL. Oral arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and ascorbic acid maintenance after first complete remission in acute promyelocytic leukemia: Long-term results and unique prognostic indicators. *Cancer.* 2020;126(14):3244–54.
32. Stone RM. Consolidation chemotherapy in AML: Are we playing with a full deck of cards? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2022;35(4):101408.
33. Sanz J, Montesinos P, Sanz MA. Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Promyelocytic Leukemia. *Frontiers in Oncology.* Frontiers Media S.A. 2021; 11:614215.
34. Lancet JE, Moseley AB, Coutre SE, DeAngelo DJ, Othus M, Tallman MS, et al. A phase 2 study of ATRA, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin in patients with high-risk APL (SWOG 0535). *Blood Adv.* 2020;4(8):1683–9.
35. Odetola O, Tallman MS. How to avoid early mortality in acute promyelocytic leukemia. *Hematology.* 2023(1):248–53.
36. Picharski GL, Andrade DP, Fabro ALMR, Lenzi L, Tonin FS, Ribeiro RC, et al. The impact of Flt3 gene mutations in acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *Cancers.* MDPI AG; 2019; 11: 1311.
37. Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, Furumaki H, Sakura T, Ueda Y, et al. Impact of CD56 continuously recognizable as prognostic value of acute promyelocytic leukemia: Results of multivariate analyses in the Japan adult leukemia study group (JALSG)-APL204 study and a review of the literature. *Cancers (Basel).* 2020;12(6).

ANEXOS

- Tabla de selección de estudios.

Número	Año	Autor	Título del artículo	Nombre de la revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivos de exclusión
1	2019	Miguel A, Pierre F, Martin S, Tallman G, Elihu H, Estey T, et al	Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet	Blood	Q1	Si	No	
2	2022	Kutny MA, Alonzo TA, Ablao O, Rajpurkar M, Gerbing RB, Wang YC, et al.	Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial	JAMA Oncology	Q1	No	Si	Estudio realizado en población pediátrica.
3	2020	Yamamoto S, Tomizawa D, Kudo K, Hasegawa D, Taga T, Yanada M, et al.	Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute promyelocytic leukemia in Japan	Pediatric Blood and Cancer	Q1	No	Si	Estudio realizado en población pediátrica.
4	2020	Chen X, Hong Y,	The economic research of	Cancer	Q1	No	Si	Aborda el impacto

		Zheng P, You X, Feng J, Huang Z, et al.	arsenic trioxide for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China					económico del tratamiento.
5	2019	Mitrovic M, Kostic T, Virijevic M, Karandjurasevic T, Suvajdzic Vukovic N, et al.	The influence of Wilms' tumor 1 gene expression level on prognosis and risk stratification of acute promyelocytic leukemia patients	International Journal of Laboratory Hematology	Q2	No	Si	El gen del tumor de Wilms 1 no tiene impacto sobre las tasas de recaída.
6	2020	Kulkarni U, Ganesan S, Alex AA, Palani H, David S, Balasundaram N, et al.	A phase II study evaluating the role of bortezomib in the management of relapsed acute promyelocytic leukemia treated upfront with arsenic trioxide	Cancer Medicine	Q1	Si	No	
7	2021	Tang FF, Lu SY, Zhao XS, Qin YZ, Liu XH, Jia JS, et al.	PML-RARA transcript levels at the end of induction therapy are associated with prognosis in non-high-risk acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid	British Journal of Haematology	Q1	Si	No	

			plus arsenic in front-line therapy: long-term follow-up of a single-centre cohort study					
8	2020	Ciftciler R, Haznedaroglu IC, Ozcebe O, Aksu S, Saymalp N, Goker H, et al.	The comparison of bone marrow kinetics between patients with acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia after induction chemotherapy	Immunopharmacology and Immunotoxicology	Q2	Si	No	
9	2021	Wass M, Göllner S, Besenbeck B, Schlenker RF, Mundmann P, Göthert JR, et al.	A proof of concept phase I/II pilot trial of LSD1 inhibition by tranilcypromine combined with ATRA in refractory/relapsed AML patients not eligible for intensive therapy	Leukemia	Q1	No	Si	Régimen de tratamiento o aplicado en otros tipos de leucemia mieloide aguda.
10	2021	Tayari MM, Santos HGD, Kwon D, Bradley TJ, Thomassen A, et al.	Clinical Responsiveness to All-trans Retinoic Acid Is Potentiated by LSD1 Inhibition and Associated with a Quiescent Transcriptome in Myeloid Malignancies	Clinical Cancer Research	Q1	No	Si	La población de estudio abarca la leucemia mieloide aguda en general y mielodisplasia.

11	2020	Lancet JE, Moseley AB, Coutre SE, DeAngel o DJ, Othus M, Tallman MS, et al.	A phase II study of ATRA, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin in patients with high-risk APL (SWOG 0535)	Blood advanc es	Q1	Si	No	
12	2021	Chen L, Zhu HM, Li Y, Liu QF, Hu Y, Zhou JF, et al.	Arsenic trioxide replacing or reducing chemotherapy in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia (APL2012 trial)	Proceed ings of the Nationa l Acade my of Science s of the United States of Americ a	Q1	Si	No	
13	2024	Kim S, Jung J, Ahn S- Y, Kim M, Jeon SY, Lee C-H, et al.	Risk stratification for early mortality in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a multicenter, non-selected, retrospective cohort study	Frontier s in Oncolo gy	Q2	Si	No	
14	2023	Chen, J., Labopin, M., Pabst, T. et al.	Autologous stem cell transplantation in adult patients with intermediate- risk acute myeloid leukemia in first complete	Bone Marrow Transpl antation	Q1	No	Si	No existe informació n suficiente sobre la leucemia promielocí tica aguda.

			remission and no detectable minimal residual disease: A comparative retrospective study					
15	2023	Damla Ortaboz, Mehmed Semih Çetin, Burak Comert, Ahmet Emre Es, kazan	ATRA+ATO combination in APL – A commentary on “evolving of treatment paradigms and challenges in acute promyelocytic leukaemia: A real-world analysis of 1105 patients over the last three decades” by Teng-Fei et al.	Translational Oncology	Q1	No	Si	Aborda opiniones de diversos autores acerca del tratamiento, no aporta nueva información.
16	2023	Glorial F, Awadl N, Shaheen N, Dheyaa A, Ali ZH, Wadji N, et al.	Emergence of acute promyelocytic leukemia in a patient with granulomatosis with polyangiitis during treatment with cyclophosphamide: a rare case report	Reumatismo	Q3	No	Si	Reporte de caso, revista Q3
17	2023	Yedla R, Bala S, Pydi V, Kuruva A, Konatam M, Gundeti S.	Complications during Induction Chemotherapy in Acute Promyelocytic Leukemia: An Institutional Experience	South Asian Journal of Cancer	Q4	No	Si	Se define las complicaciones de ATRA en una población limitada

18	2023	Zhang Y, Wu Q, Yuan B, Huang Y, Jiang L, Liu F, et al.	Influence on therapeutic outcome of platelet count at diagnosis in patients with de novo non-APL acute myeloid leukemia	BMC Cancer	Q2	No	Si	Excluye a la leucemia promielocítica en el estudio
19	2023	Wen J, Fang X, Qiaolin Z, Shi L, Liu T, Jing Y, et al.	Effects of peripheral blood leukocyte count and tumor necrosis factor-alpha on early death in acute promyelocytic leukemia	BMC Cancer	Q2	No	Si	Centrado en factores de mortalidad temprana y no de recaída.
20	2023	Hiroaki A, Yasuyuki A, Michiko K, Aoki J, Uchida N, Doki N, et al.	Poor outcome of allogeneic transplantation for therapy-related acute myeloid leukemia induced by prior chemoradiotherapy	Annals of Hematology	Q1	No	Si	No trata específicamente a la leucemia promielocítica aguda en el estudio
21	2023	Lee H, Yoon J, Ccho BS, Kim H, Jeakrl D, Kim Y.	Clinical outcomes of therapeutic leukapheresis in acute promyelocytic leukemia: A single-center retrospective cohort study	Cytotherapy	Q1	No	Si	Aborda estrategias terapéuticas aisladas de soporte.
22	2023	Shai S, Stahl M, Stone R	Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-	American Journal of	Q1	Si	No	

			stratification, and management	Hematology				
23	2023	Hou C, Chen Y, Liu S, Yi-zhi J, Huang D, Chen S.	Effective treatment with Gilteritinib-based regimens for FLT3-mutant extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia	Hematology (United Kingdom)	Q3	No	Si	Trata una mutación específica de la leucemia promielocítica aguda
24	2023	Matsuda K, Oyama T, Maki H, Nakazaki K, Yasuanga M, Honda A, et al.	Prompt Initiation of Conventional Chemotherapy to Avoid Early Death in Patients with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia	Internal Medicine	Q3	No	Si	Existe sesgo en la efectividad de los resultados
25	2021	Fouzia, N. A, Sharma, V., Ganesan, S., Palani, H. K., Balasundaram, N., David, S, Mathews, V.	Management of relapse in acute promyelocytic leukaemia treated with up-front arsenic trioxide-based regimens	British Journal of Haematology	Q1	Si	No	
26	2021	Molina M, Mazzone C, Ottone T, Niscola P, Abruzzese E,	Case Report: Very Late, Atypical Extra-Medullary Relapse in a Patient With Acute Promyelocytic Leukemia	Frontiers in Oncology	Q2	No	Si	Reporte de un caso atípico de recaída extramedular

		Faoni S, et al.	(APL) Rescued With a Transplant-Free Approach					
27	2023	Kobayashi H, Tsutsumi H, Misaki Y, Maekawa T, Inoshita N, et al	Gilteritinib Monotherapy as a Transplant Bridging Option for a Patient with FLT3-Mutated Acute Promyelocytic Leukemia Who Developed a Second Relapse after All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy, Arsenic Trioxide, and High-Dose Cytarabine Therapy	HEMATOLOGY	Q4	No	Si	Reporte de caso que aborda una mutación específica y los resultados no pueden generalizarse
28	2021	Snaz Jj, Labopin M, Sanz MA, Aljufr M, Sousa AB, Campos A.	Hematopoietic stem cell transplantation for adults with relapsed acute promyelocytic leukemia in second complete remission	European Soc Blood Marrow Trans	Q1	Si	No	
29	2023	Baena J, Rosales M., Estacio M, Hidalgo A, Arrieta E, Jaramillo F,	Haploidentical and Matched Sibling Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: A Hospital-Based Study	Journal of Hematology and Oncology	Q1	No	Si	Se excluyen casos de leucemia promielocítica aguda

30	2022	Stone RM	Consolidation chemotherapy in AML: Are we playing with a full deck of cards?	Best Practice and Research in Clinical Haematology	Q2	Si	No	
31	2023	Ayala R, Carreño T, Barragán E, Boluda B, Larrayoz M, et al.	Impact of FLT3-ITD Mutation Status and Its Ratio in a Cohort of 2901 Patients Undergoing Upfront Intensive Chemotherapy: A PETHEMA Registry Study	Cancers	Q1	No	Si	Población de estudio limitada a una mutación específica
32	2020	Ping C, Wu, Yemin W, Xiaofei Y, Zhang & Suning Chen	An effective early death scoring system for predicting early death risk in de novo acute promyelocytic leukemia	LEUKEMIA & LYMPHOMA	Q2	Si	No	
33	2019	Yilmaz M, Naqvi K, Ravandi F	Current and emerging treatments for acute promyelocytic leukemia.	Expert Opinion on Orphan Drugs.	Q3	Si	No	
34	2021	Mejía-Buriticá L, Torres-Hernández JD, Vásquez G de J.	Acute promyelocytic leukemia. State of the art.	Iatreia	Q4	Si	No	
35	2019	Dinmohamed AG, Visser O	Incidence of acute promyelocytic leukemia	Stem Cell Investigation	Q3	Si	No	

			across Europe: results of RARECAREnet-a population-based study					
36	2024	Jillella AP, Arellano ML, Gaddh M, Langston AA, Heffner LT, Winton EF, et al	Comanagement Strategy Between Academic Institutions and Community Practices to Reduce Induction Mortality in Acute Promyelocytic Leukemia	JCO Oncology Practice	Si	No		
37	2019	Silva WF da, Rosa LI da, Marquez GL, Bassolli L, Tucunduva L, Silveira DRA, et al	Real-life Outcomes on Acute Promyelocytic Leukemia in Brazil – Early Deaths Are Still a Problem	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia	Q3	Si	No	
38	2022	Carrera C, Mero M, Navarro V, Reina J.	Prevalencia de los subtipos de leucemia aguda en pacientes atendidos en el área de hematología del Hospital de especialidades Eugenio Espejo desde agosto del 2015 a agosto del 2018	Reflexiones		Si	No	
39	2023	Rodriguez D	Frecuencia de inmunofenotip	Tesis Univers		Si	No	

			os de leucemia mieloide aguda por citometría de flujo en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019.	idad de Cuenca				
40	2019	Breccia M, Foà R	Intravenous arsenic trioxide and all-trans retinoic acid as front-line therapy for low-risk acute promyelocytic leukemia	Expert Review of Hematology	Q2	Si	No	
41	2020	Pike LRG, Royce TJ, Mahal AR, Kim DW, Hwang WL, Mahal BA, et al.	Improving Outcomes of Acute Promyelocytic Leukemia in the Current Era: Analysis of the SEER Database.	Journal of the National Comprehensive Cancer Network.	Q1	Si	No	
42	2020	Yanada M, Takami A, Mizuno S, Mori J, Chou T, Usuki K, et al.	Autologous hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in adults: 25 years of experience in Japan.	International Journal of Hematology	Q2	Si	No	
43	2022	Anand P, Lee J., Altman M, Luger,	A Simplified Patient Care Strategy to Decrease Early Deaths in	Blood	Q1	Si	No	

		M., Tallman, J, Foran M, et al.	Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Results of the ECOG-ACRIN EA9131 Trial					
44	2021	Tan Y, Xialoing W, Huan S, Yi Z, Rongsheng Z, Shufen L, et al.	A PML/RAR α direct target atlas redefines transcriptional deregulation in acute promyelocytic leukemia	Blood	Q1	Si	No	
45	2023	Oluwatobi O, Tallman S.	How to avoid early mortality in acute promyelocytic leukemia	Hematology Am Soc Hematology Educ Program	Q2	Si	No	
46	2021	Hambley BC, Tomuleasa C, Ghiaur G.	Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemia: Can We Go Beyond Supportive Care?	Frontiers in Oncology	Q2	Si	No	
47	2020	Naymagon L, Mascarenhas J	Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia: Can it be predicted and prevented?	Leukemia research	Q2	Si	No	
48	2019	Naymagon L, Moshier E, Tremblay D, Mascarenhas J, et al	Predictors of early hemorrhage in acute promyelocytic leukemia.	Leukemia and Lymphoma	Q2	Si	No	
49	2022	Arana L, Alvarad	Consensus in acute myeloid	Gaceta médica	Q4	Si	No	

		M, Silva LG, Morales A, González M, Chávez LA, et al.	leukemia in Mexico	de México				
50	2020	Liu W, Jie X	Microgranular acute promyelocytic leukemia with expression of T-cell markers mimicking mixed-phenotype acute leukemia	Blood	Q1	No	Si	Caso aislado de leucemia promielocítica microgranular.
51	2023	Iyer S, Elias L, Stanchina M, Watts J	The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions	Frontiers in Oncology	Q2	Si	No	
52	2024	Huang Q, Zhang Y and Zheng M	Clinical analysis of 82 cases of acute promyelocytic leukemia with PML-RARa short isoform in children and adults	Frontiers in Oncology	Q2	Si	No	
53	2021	Yilmaz M, Kantarijan H, Ravandi F.	Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms	Blood Cancer Journal	Q1	Si	No	
54	2021	Cicconi L, Testi AM, Montesinos P, Rego E,	Characteristics and outcome of acute myeloid leukemia with uncommon	Blood Cancer Journal	Q1	Si	No	

		Zhu HH, Takahashi H, et al.	retinoic acid receptor-alpha (RARA) fusion variants					
55	2022	Min G, Cho B, Sung S, Park S, Young W, Seung A, et al.	Treatment for relapsed acute promyelocytic leukemia: what is the best post-remission treatment?	Blood research	Q2	Si	No	
56	2022	Yanada M, Matsuda K, Ishii H, Fukuda T, Ozeki K, Ota S, et al.	Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia.	Transplantation and Cellular Therapy	Q1	Si	No	
57	2020	Gill HS, Yim R, Kumana CR, Tse E, Kwong YL.	Oral arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and ascorbic acid maintenance after first complete remission in acute promyelocytic leukemia: Long-term results and unique prognostic indicators	Cancer	Q1	Si	No	
58	2020	Hashmi H, Nishihori T.	Role of hematopoietic cell transplantation in relapsed acute promyelocytic leukemia	Clinical Transplantation	Q2	Si	No	
59	2019	Picharski GL,	The Impact of Flt3 Gene	Cancers	Q1	Si	No	

		Andrade DP, Fabro ALMR, Lenzi L, Tonin FS, Ribeiro RC, et al.	Mutations in Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis.					
60	2020	Takeshita A, Norio A, Yoshiko A, Hiroaki F, Sakura T, Yasunori U, et al.	Impact of CD56 Continuously Recognizable as Prognostic Value of Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Multivariate Analyses in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-APL204 Study and a Review of the Literature	Cancers	Q1	Si	No	

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL**REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Jennifer Valeria Zhunio Pérez de la cédula de ciudadanía N° **0107230336**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “Manejo de la leucemia promielocítica aguda en recaída” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 23 de julio de 2025



F:

Jennifer Valeria Zhunio Pérez

C.I. 0107230336