

# Sangrado y trombosis en Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)

Bleeding and Thrombosis in acute promyelocytic leukemia

Golglid, Silvina; Bandin, Mariana

*Sanatorio Anchorena San Martin.*

Silvinagolglid@gmail.com



**TROMBOSIS Y  
HEMOSTASIA:  
COAGULOPATÍA EN  
ONCOHEMATOLOGÍA**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 Numero Extraordinario  
4tas Jornadas Latinoamericanas  
de la SAH: 83-88  
Noviembre 2022

**Palabras claves:** leucemia promielocítica aguda, CID, Necrosis esofágica aguda.

**Keywords:** Acute promyelocytic leukemia, hemorrhagic diathesis, black esophagus, esophageal necrosis.

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda con mayor incidencia en la edad adulta temprana. Integra el subgrupo de clasificación de la WHO de "LMA con anomalías genéticas recurrentes". En el 98% de los casos las células leucémicas portan la t(15;17) (q22;q21), que causa la fusión de los genes RAR $\alpha$  (receptor  $\alpha$  del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el PML (promyelocytic leukaemia) en el cromosoma 15. Esta alteración puede ser detectada por estudio del cariotipo, FISH (hibridación fluorescente in situ) o PCR (reacción en cadena de polimerasa). Se considera dentro del subgrupo de LMA de bajo riesgo por tener una respuesta completa al tratamiento en más del 90% de los casos y una baja tasa de recaídas menores al 20%. Sin embargo, su instalación es hiperaguda y agresiva. En general la mortalidad es temprana, durante los primeros 10 días del tratamiento y está dada por trastornos de la coagulación que desencadenan hemorragia intracraniana, pulmonar y gastrointestinal. Los eventos trombóticos tienen una incidencia menor y raramente están presentes al momento del diagnóstico.<sup>1</sup>

La sospecha de LPA debe ser manejada como una emergencia médica.<sup>2</sup> Se deben poner en marcha estudios confirmatorios y tratamiento empírico de manera urgente. Es necesario soporte por un equipo multidisciplinario en un centro con acceso a hemocomponentes y drogas tales como trióxido de arsénico (ATO) y/o tretinoína (ATRA). Siempre realizar confirmación diagnóstica de la presencia del gen de fusión PML/RARA mediante FISH o RT-PCR.

El tratamiento a grandes rasgos se basa en 5 puntos básicos: 1) inicio de la citodiferenciación con ATRA 2) Manejo de la coagulopatía 3) Citoreducción ante hiperleucocitosis (más de 10.000 GB) 4) Vigilancia y tratamiento de la aparición de *Síndrome de Diferenciación por ATRA*. 5) Si se inicia tratamiento con ATO (una vez confirmado el diagnóstico), monitoreo de electrolitos como potasio y magnesio y medición en ECG de intervalo QT.

## **Caso Clínico**

Varón de 49 años sin antecedentes que consulta por petequias, hematomas extensos y gingivorra-

gia. Se realiza laboratorio: hematocrito 30% glóbulos blancos 40.000/mm<sup>3</sup> Pq 10.000/mm<sup>3</sup> Tiempo de protrombina 68% KPTT 27" Fibrinógeno 1,5 g/dl. En frotis de sangre periférica se constatan blastos con núcleos bilobulados y granulos muy finos o ausentes. No se visualizan bastones de Auer. Bajo sospecha de LPA variante microgranular (LPAv) versus LMA monocítica, se realiza de inmediato punción aspiración de médula ósea donde se observa hiper celularidad con infiltración por blastos microgranulares. Se solicita urgente citometría de flujo y RT-PCR para pml/rara.

En TAC de torax se observa infiltrados bilaterales parcheados en vidrio esmerilado. Antígeno Covid negativo. Se solicitan HMC y galactomananos. Se sospecha hemorragia alveolar vs origen infeccioso. Se inicia cobertura antibiótica empírica con piperacilina/tazobactam. Se procede al inicio empírico de ATRA asociado a dexametasona 16 mg/d. Se inicia reposición con concentrados plaquetarios, glóbulos rojos y crioprecipitados. El mismo día se recibe informe de citometría de flujo: el 87% de la celularidad expresa CD 117++, MPO moderada, CD34 + parcial en el 30%, HLA DR + parcial en el 15%, CD33 +++, CD15 -, CD13 + heterogéneo, CD19 -, CD56 -. La interpretación es LPAv sugestiva pero no concluyente y se procede a ATRA + Esquema de quimioterapia 7/3 con dexametasona asociada.

A las 48 hs de iniciado el tratamiento duplica el recuento leucocitario a 100.000/mm<sup>3</sup>. Plaquetas menores a 10.000/mm<sup>3</sup> y Fibrinógeno 0,84 g/dl. Se continúa sostén transfusional cada 12 hs y se agrega hidroxiurea 2 g/d. Evoluciona con hemoptisis. Pasa a unidad cerrada con alto requerimiento de O<sub>2</sub>.

Al tercer día de tratamiento continúa ascenso leucocitario a 162.000/mm<sup>3</sup>, y respuesta parcial a sostén transfusional con Hb 8 gr%, plaquetas 36.000/mm<sup>3</sup>, TP 40%, KPTT 23", Fibrinógeno 0,94 g/dl, dímero d (DD) 33 mg/l y productos de degradación del fibrinógeno (pdf) 10 micrg/ml. Sin signos de lisis tumoral. En el transcurso de las siguientes 24 hs y bajo transfusión energética de hemocomponentes, se logra estabilizar el cuadro pulmonar con cese de la hemoptisis y mejoría del laboratorio con glóbulos blancos 102.000/mm<sup>3</sup>, fibrinógeno 1,47 g/dl y plaquetas 56.000/mm<sup>3</sup>. Se recibe resultado de estudio FISH confirmando el diagnóstico de LPAv con PML/RARa +. Mientras se aguarda la entrega para administración de trióxido de arsénico y con mejo-

ría de los recuentos en los análisis del laboratorio, a las 48 hs vuelve a presentar una descompensación con melena y hematemesis masiva. Se realiza VEDA que informa esofagitis necrotizante (también llamado "Esófago Negro"). Al séptimo día de su ingreso y con Hto de 23 %, GB 67.000/mm<sup>3</sup>, fibrinógeno 3,7 g/dl y plaquetas 28.000/mm<sup>3</sup>, presenta óbito.

#### **Análisis del caso clínico y revisión bibliográfica**

En primera instancia se presenta una dificultad diagnóstica importante. La morfología de los frotis de sangre periférica y médula ósea arrojan dos diagnósticos alternativos: LPAv vs LMA M5. Los datos del coagulograma al ingreso suelen ayudar a inclinar la balanza diagnóstica hacia uno de los lados, pero al inicio eran igualmente imprecisos. Una tinción de mieloperoxidasa (MPO) en este punto puede ser de gran ayuda ya que a diferencia de la LMA monocítica, en la leucemia promielocítica la MPO es francamente positiva.<sup>3</sup> En este punto se debe tomar una decisión terapéutica. Ante la sospecha de estar frente a una posible LPA se inicia tratamiento empírico con ATRA para disminuir el riesgo de muerte temprana por los trastornos de la hemostasia.<sup>1</sup> Por su parte la citometría de flujo en este caso tampoco es concluyente. Característicamente la LPA presenta ausencia de expresión de HLA-DR, ausencia de CD34 y positividad marcada para CD33 y MPO. La expresión de CD56 está asociada a un peor pronóstico. En el caso de nuestro paciente el HLA-DR estaba parcialmente expresado y la MPO era moderada. Este inmunofenotipo era al menos muy sugestivo de LPAv. Existen numerosos reportes estableciendo diferentes patrones de expresión inmunofenotípica para la LPA, en la mayoría de los cuales el HLA-DR se mantiene negativo.<sup>4</sup> Sin embargo, hay descripción de casos con positividad para dicho antígeno, el cual también se asocia a una patente de positividad para CD34, CD2 y un bajo side scatter. Este último patrón se presenta más frecuentemente en la LPA variante microgranular, con mayores recuentos leucocitarios en sangre periférica. Con respecto a la respuesta al tratamiento, en algunos reportes se encontró que esta variante presentaba menor respuesta molecular y mayor muerte en la inducción, aunque en otros no hubo diferencias. Ninguno reportó diferencias en términos de sobrevida global.<sup>5,6</sup>

La confirmación diagnóstica que muestra la traslocación de los cromosomas 15 y 17 se realiza mediante

RT-PCR con o sin FISH.<sup>1</sup> Este paciente tenía detectable además la mutación FLT3-ITD. La presencia de FLT3-ITD se asocia con mayor frecuencia a variantes hiperleucocitarias y mayor desarrollo de coagulación intravascular diseminada. Sin embargo, su impacto pronóstico no está bien definido y no es mandatorio realizarla.<sup>7</sup> En estudios retrospectivos se vio que los pacientes con FLT3-ITD tenían menor supervivencia global a 5 años que la presentación FLT3-WT (79,7% vs 94,4%;  $p=0,02$ ) y fuerte asociación a variante microgranular hiperleucocitaria ( $p<0,001$ ).<sup>8</sup>

Con respecto al tratamiento instaurado, es mandatorio comenzar con un agente citodiferenciador ante sospecha de LPA. Se establecen dos grandes grupos de riesgo divididos por el recuento leucocitario: menor o mayor de  $10.000/\text{mm}^3$ , lo que establece riesgo standard y riesgo alto respectivamente. El riesgo alto define mayor posibilidad de muerte temprana en inducción y riesgo de recaída. En este caso se inició tratamiento asociando ATRA y esquema de quimioterapia 7/3 para producir una citodiferenciación y descenso del recuento leucocitario en un paciente de alto riesgo. Los esquemas actuales del tratamiento en pacientes de alto riesgo incluyen una antraciclina como Idarrubicina asociada a ATRA. La citarabina se utiliza durante la consolidación (protocolo AIDA). Si se tiene rápido acceso al trióxido de arsénico, ATRA + ATO + Idarrubicina (protocolo GATLA-20).<sup>9</sup> En pacientes de alto riesgo, la adición de Gemtuzumab Ozogamicin (anticuerpo monoclonal anti CD33) al tratamiento con ATRA/ATO puede disminuir la necesidad de exposición a quimioterapia.<sup>10</sup> Hay reportes de casos de CID desencadenada por la adición de gemtuzumab al tratamiento, aunque el mecanismo aún no está claro.<sup>11</sup>

En este caso, era de gran preocupación la posible aparición de síndrome de diferenciación en un paciente con un infiltrado pulmonar severo previo al inicio del tratamiento. Los posibles diagnósticos fueron hemorragia alveolar, leucostasis o patología infecciosa. Se deben evitar procedimientos invasivos en los pacientes con LPA por el alto riesgo de sangrado. Por este motivo se desaconsejó la realización de fibrobroncoscopia. Al tratamiento se asoció dexametasona 10 mg cada 12 hs ev para disminuir el síndrome por ATRA e hidroxiurea 2 g/d ante la continuidad del ascenso leucocitario.<sup>1</sup>

Posteriormente se desencadena la diátesis hemorrágica florida con hemóptisis confirmando la

sospecha de hemorragia alveolar pulmonar y franca alteración de los parámetros de laboratorio con descenso del fibrinógeno por debajo de 1 g/dl. Los productos de degradación del fibrinógeno se encontraban levemente aumentados.

El sostén con hemocomponentes es pilar fundamental del tratamiento. Los objetivos terapéuticos son: mantener plaquetas mayores a  $30.000/\text{mm}^3$ , Hb mayor a 9 g/dl, fibrinógeno mayor a 1,5 gr/dl. Se deben transfundir concentrados plaquetarios, glóbulos rojos y crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno cada 8 a 12 hs si es necesario.<sup>12</sup> La vida media del fibrinógeno transfundido es de 90 hs, pero en la LPA con CID, ésta puede descender a 16 hs secundario al consumo. La síntesis hepática del fibrinógeno no puede competir con la velocidad del consumo. Por esto la indicación de realizar monitoreo de los niveles de fibrinógeno más de una vez por día.

La diátesis hemorrágica es la principal causa de muerte temprana y es el resultado de la combinación de factores que desencadenan una coagulación intravascular diseminada (CID) y fibrinólisis primaria y secundaria.<sup>13</sup> Según ensayos clínicos la incidencia de muerte temprana por hemorragia ha descendido al 5 a 10% en los últimos años gracias al uso de ATRA/ATO.<sup>14,15,16</sup> Sin embargo estos resultados no se han repetido en registros poblacionales donde la incidencia parece ser mayor.<sup>17,18</sup> No sorprende esta discordancia entre los trabajos y la vida real ya que por ejemplo en PETHEMA LPA 96 and LPA 99 trials la mitad de los pacientes que fueron excluidos del estudio presentaban hemorragias que amenazaban la vida.<sup>17,19</sup> En el año 2011 se publicó un registro de Suecia donde reportaban una tasa de muerte temprana del 29% y de ellos el 35% nunca había llegado a recibir tratamiento con ATRA. Se demostró que el tiempo de demora promedio desde que el paciente consultaba al servicio de emergencias hasta la primera toma de ATRA era de 48 hs.<sup>20</sup> La coagulopatía está presente en casi todos los pacientes al momento de la presentación y se debe considerar como una emergencia médica.<sup>21</sup>

El responsable de desencadenar esta coagulopatía es la misma célula leucémica. El promielocito se detiene en su maduración en una fase dependiente de la presencia de ácido retinoico adquiriendo características procoagulantes mediante interacción con otras células y la liberación del contenido de sus

gránulos. Esta acción de la célula leucémica desencadena 3 mecanismos: 1) activación de la coagulación, 2) fibrinólisis y 3) proteólisis de diversas proteínas.<sup>22</sup>

La activación de la coagulación depende de varios efectores expresados en los promielocitos leucémicos: factor tisular (FT), procoagulante neoplásico (PN) y anexina II.

El FT se une a factor VIIa para activar el factor X, mientras que el PN tiene la capacidad de activar el factor X sin necesidad del FVIIa.

El FT es una glicoproteína transmembrana expresada en estas células, así como también en otros tumores malignos, que se activa durante la muerte celular tanto espontánea (apoptosis), como durante la quimioterapia. En condiciones normales el FT se encuentra encriptado en la membrana celular y ante la disrupción de la misma por muerte celular, se libera fosfatidilserina que activa el FT desencadenando la trombogénesis. Otros factores que incrementan su activación son las citoquinas factor de necrosis tumoral e interleuquina beta1 también liberados por las células leucémicas. Se han identificado micropartículas (MP) circulantes capaces de unir el FT y activar la generación de trombina. Las MP son fragmentos celulares provenientes de los promielocitos. Se conoce su origen celular mediante la inmunomarcación del antígeno CD33.<sup>23,24</sup> La presencia de estas MP CD33+ se correlaciona con los recuentos leucocitarios y el nivel de DD. La presencia de hiperleucocitosis (mas de 10.000 glóbulos blancos) está asociada a mayor incidencia de hemorragia, CID y síndrome de diferenciación. Por este motivo la NCCN recomienda administración profiláctica de dexametasona 10 mg cada 12 hs ev en este grupo de pacientes.<sup>25</sup>

Otro mecanismo que interviene en la diátesis hemorrágica es la hiperfibrinólisis tanto secundaria como primaria. Mientras se activa la coagulación y se desencadena la CID, comienza a actuar la fibrinólisis secundaria, evidenciada por disminución de la concentración de fibrinógeno y aumento de los pdf. Por otro lado, los mismos promielocitos expresan los activadores del plasminógeno tPA y uPA desencadenando la hiperfibrinólisis primaria. A esto último se suma la acción de la Anexina II, una proteína ligadora de fosfolípidos presente en la membrana de las células leucémicas. Esta proteína forma un complejo tetramérico con el plasminógeno y el tPA, incrementando 60 veces la generación de plasmina. La alta incidencia de sangrado en sistema nervioso cen-

tral se explica por la mayor concentración de Anexina II en el endotelio de la microvasculatura cerebral. Ciertas enzimas como la elastasa proveniente de los promielocitos degradan el inhibidor del activador del plasminógeno hacia una forma inactiva completando el circuito de hiperfibrinólisis primaria. Estas mismas enzimas proteolíticas a su vez también degradan factores de la coagulación, como el fibrinógeno. La hiperfibrinólisis también se comprueba mediante los niveles bajos de plasminógeno y alfa2 antiplasmina de estos pacientes.

Otro mecanismo propuesto para la coagulopatía se trata de la *netosis*. El inicio de ATRA mediante un mecanismo de muerte celular aumenta la liberación de cromatina al espacio extracelular (proceso que se denomina netosis). Esta cromatina no solamente produce activación endotelial, sino que también forma una red, un sustento para el anclaje de fibrina y factores de la coagulación que estabiliza el trombo.<sup>26</sup>

A todo esto, se suma la trombocitopenia establecida por la infiltración medular, el consumo de la CID y la misma quimioterapia. No solo hay descenso en los recuentos sino también disfunción, producto de la fibrina o los pdf circulantes.

Estos hallazgos son todos sugestivos de una CID. Los únicos parámetros que podrían diferenciar la CID leucémica de la clásica CID, serían los valores normales de los inhibidores de la coagulación proteína C y antitrombina III. En la CID clásica hay disfunción hepática, lo que lleva a un descenso en la síntesis de estos dos componentes.<sup>27</sup>

En el caso clínico expuesto, el paciente presenta una nueva descompensación una vez que aumenta la concentración de fibrinógeno y se logra el control del ascenso leucocitario. Ante la aparición de melena y hematemesis con coagulograma en mejoría, se realiza VEDA que informa necrosis esofágica aguda, también llamada "esófago negro", lo que desencadena el óbito del paciente. En la literatura hay menos de 100 casos reportados.<sup>28</sup> Esta rara entidad se presenta en los estudios endoscópicos como una coloración negra de toda la circunferencia de la mucosa esofágica que inicia en el tercio distal pudiendo extenderse de manera proximal hasta comprometer todo el esófago. Característicamente se detiene de manera abrupta en la unión gastro-esofágica. Se presenta con dolor abdominal, hematemesis, melena, descompensación hemodinámica, fiebre, síncope. Su complicación aguda es la mediastinitis por

perforación y la complicación a largo plazo más frecuente es la estenosis esofágica. La mortalidad alcanza el 32%. Son varias las patologías que pueden asociarse: intoxicación alcohólica, vólvulo gástrico, hipoperfusión y disfunción orgánica, vasculitis, cetoacidosis diabética, fenómenos tromboembólicos, enfermedades oncológicas. Hay reportes de casos en el contexto de síndrome antifosfolípido y CID. La biopsia esofágica puede realizarse, pero no es mandatorio.<sup>29</sup> Los diagnósticos diferenciales son melanoma, acantosis nigricans, melanosos, lesiones corrosivas por ingestión de sustancias. En este paciente los hallazgos endoscópicos en el contexto clínico de un estado protrombótico son inequívocos.

Las trombosis asociadas a LPA pueden presentarse al diagnóstico, pero más frecuentemente durante la instauración del tratamiento. En diferentes reportes su incidencia es del 8 hasta un 19%. La administración de ATRA restaura con rapidez los defectos de la coagulación y se ha postulado que tendría un efecto protrombótico. Esta teoría se sustenta en el hecho de que más del 60% de reportes de casos de trombosis en LPA fueron después de iniciado el tratamiento con ATRA. Esto podría corresponder a un aumento del nivel de citoquinas. Sin embargo, en los estudios más grandes de cohortes de pacientes los resultados son contradictorios, no pudiendo establecer si la trombosis es secundaria a la hipercoagulabilidad

de la enfermedad en sí misma versus un efecto del ATRA. Lo mismo sucede con la asociación de un mayor riesgo de trombosis durante el desarrollo del síndrome de diferenciación por ATRA. Esta cuestión arrojó resultados contradictorios en las más grandes series de casos. Otros factores que podrían estar asociados a una mayor incidencia de trombosis podrían ser la hiperleucocitosis, el isotipo de transcrito bcr3, la presencia de la mutación FLT3-ITD y la positividad para CD2 y CD15.<sup>27,30,31</sup>

### Conclusión

La LPA nos pone frente a un paciente en general adulto joven y que tiene alta posibilidad de curación. Se trata de una emergencia médica que nos obliga a iniciar tratamiento citodiferenciador ante la sospecha diagnóstica. Lamentablemente, en sus estadios iniciales la mortalidad por trastornos de la hemostasia sigue siendo alta pese a los avances terapéuticos con ATRA, ATO y Gemtuzumab-Ozogamicin. La hemorragia es la principal causa de muerte durante la inducción, aunque la trombosis no es una manifestación menor, como lo muestra nuestro caso. Los fenómenos tromboembólicos probablemente sean subdiagnosticados en la práctica clínica. Todavía se desconocen ciertos mecanismos implicados y el rol que puedan ejercer las mismas drogas usadas para la curación.

**Conflictos de interés:** Las autoras declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Sanz M A, Fenaux P, Tallman M S et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; 133 (15): 1630-1643.
2. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al.. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-1891
3. Masao T, Yoshiharu Y, Masuko T, et al. Cytochemistry of Acute Promyelocytic Leukemia (M3): Leukemic Promyelocytes Exhibit Heterogeneous Patterns in Cellular Differentiation. *Blood*. 1985; 66: 350-357.
4. Wojciech G. Acute promyelocytic leukemia: four distinct patterns by flow cytometry immunophenotyping. *Pol J Pathol*. 2012; 1: 8-17.
5. Francesco A, Anna M, Alessandra P, et al. The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes. *Haematologica*. 2006; 91(3):311-6.
6. Ebtesam I, Hosneia K, Mona E, et al. The biological characteristics of adult CD34+ acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol*. 2012; 29:1119-1126.
7. Gledson L, Diancarlos P, Ana Luiza M, et al. The Impact of Flt3 Gene Mutations in Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *Cancers (basel)*. 2019; 11(9): 1109-1311.
8. Li A, Kashanian S, Hambley B, et al. FLT3-ITD Allelic Burden and Acute Promyelocytic Leukemia Risk Stratification. *Biology (basel)*. 2021; 10(3): 243.
9. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome.

- Blood. 2010; 115: 5137-5146.
10. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*. 2017; 129(10):1275-1283.
  11. Yashiko A, Aya N, Masaaki H, et al. Disseminated intravascular coagulation observed following treatment with gemtuzumab ozogamicin for relapsed / refractory acute promyelocytic leukemia. *Mol Clin Oncol*. 2016; 5(1):31-34.
  12. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Guidelines on the management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009; 113:1875-1891.
  13. Sachin D, Vikram M. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis research*. 2018; 164: s82-s88.
  14. Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, et al. All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood*. 1995; 85(5): 1202-1206.
  15. Visani G, Gugliotta L, Tosi P, et al. All-trans retinoic acid significantly reduces the incidence of early hemorrhagic death during induction therapy of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2000; 64(3):139-144.
  16. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood*. 2012; 120:1570-1580.
  17. Stahl M, Tallman M. Acute promyelocytic leukemia (APL): remaining challenges towards a cure for all. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60:3107-3115.
  18. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008; 111: 3395-3402.
  19. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*. 2008; 112:3130-3134.
  20. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia*. 2011; 25: 1128-1134.
  21. Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Clinical bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2012; 88: 321-328.
  22. Sanz MA, Montesinos P. Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Research*. 2020; 191s1: s63-s67.
  23. Kwaan H, Rego E. Role of microparticles in the hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36: 917-924.
  24. Ma G, Liu F, Lv L, et al. Increased promyelocytic-derived microparticles: a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Ann. Hematol*. 92 (2013) 645-652.
  25. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017.
  26. Cao M, Li T, He Z, et al. Promyelocytic extracellular chromatin exacerbates coagulation and fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2017; 129: 1855-1864.
  27. Choudhry A, DeLoughery G. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2012; 87:596-603.
  28. Gurvits G, Shapsis A, Lau N, et al. Acute esophageal necrosis: a rare syndrome. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 29-38.
  29. Gurvits G. Black esophagus: Acute esophageal necrosis syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(26): 3219-3225.
  30. Tallman MS, Lefebvre P, Baine RM, et al. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1341-1350.
  31. De Stefano V, Sora F, Rossi E, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: Occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1985-1992.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.