

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS, CITOGENÉTICAS E INMUNOFENOTÍPICAS DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. MEDELLIN, COLOMBIA

Description of the morphological, cytogenetical and immunophenotypical characteristics of patients with acute myeloid leukemia. Medellin, Colombia

Luis Duque-Sierra¹, Camilo Restrepo-Perdomo¹, Andrés Zapata-Cárdenas¹, Juan Duque-Ortega², Jorge Donado-Gómez³, Gladys Mejía⁴

Facultad de Medicina - Escuela de Ciencias de la Salud - Universidad Pontificia Bolivariana. Colombia
Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de Colombia (ASCEMCO)

RESUMEN

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es un desorden neoplásico mielóide caracterizado por alteraciones morfológicas, citogenéticas y expresión de marcadores inmunológicos en las células neoplásicas. Por tal motivo es importante describir éstas características y su frecuencia de presentación en pacientes con diagnóstico de LMA. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, basado en la aplicación de un formulario a historias clínicas y resultados del laboratorio clínico de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda entre enero 2003 y diciembre 2004 atendidos en la unidad de Cancerología del Hospital Pablo Tobón Uribe de la ciudad de Medellín-Colombia. Los datos se analizaron usando Microsoft Excel 2002 y SPSS 13,0. **Resultados:** De 71 historias clínicas revisadas, 40 cumplieron criterios de inclusión. El 55% (22) fueron mujeres y el 45% (18) hombres. La mediana de edad fue 57 años. Según la clasificación FAB el subtipo más frecuente fue M5, en un 22,5% (9/40). A 21 pacientes (52,5%) se les realizó estudio citogenético. Según la clasificación OMS, el 15% (6/40) de los pacientes pertenecieron al Grupo I; 10% (4/40) al Grupo II, al grupo III 2,5% (1/40) y el resto, 72,5% (29/40) al grupo IV. Se hallaron 3 casos de leucemia bifenotípica. Se encontró anemia en el 100% (40/40), leucocitosis en un 42,5% (17/40), leucopenia en un 30% (12/40) y trombocitopenia en el 92,5% (37/40) de los pacientes. **Conclusiones:** En la población atendida en Nuestro Hospital, encontramos que la LMA fue más frecuente en adultos, de sexo femenino, la mayoría de los cuales presentaron bi o pancitopenia al diagnóstico. Se observó la existencia de alteraciones cromosómicas principalmente en pacientes del área urbana.

Palabras clave: Leucemia Mieloide Aguda, Citometría de flujo, Citogenética, Colombia.

ABSTRACT

Introduction: Acute Myeloid Leukemia (AML) is a myeloid neoplastic disorder characterized by morphologic and cytogenetic alterations, and by the expression of immunologic markers, thus, it was extremely important for our hospital Pablo Tobón Uribe Medellín- Colombia to describe this characteristics and their presentation frequency of is patients with the diagnosis of AML. **Materials and Methods:** Descriptive and retrospective study based on the application of a form to the clinical charts and the results of the clinical laboratory. Microsoft Excel 2002 and SPSS v13 were used to analyze data. **Results:** Out of 71 reviewed clinical charts, only 40 completed inclusion criteria. 55% (22) were women and 45%

(18) were men. The median of age was 57 years. The more frequent FAB-subtype was M5, in 22.5% (9). The cytogenetic study was performed to 52.5% (21) patients. According to the WHO classifications, 15% (6) of the patients belonged to Group I; 10% (4) to Group II, to group III 2.5% (1) and the rest, 72.5% (29) to group IV. There were 3 cases of biphenotypic leukemia. There was anemia in 100% (40), leucocytosis in a 42.5 (17), leucopenia in 30% (12) and thrombocytopenia in 92.5% (37) of the patients. **Conclusions:** In the population attended at Our Hospital, we found that AML was more frequent in female adults; most of them presented bi or pancytopenia at the moment of diagnosis. The existence of chromosomal alterations was observed in patients mainly from the urban area.

Key words: Acute Myeloid Leukemia, Flow Cytometry, Cytogenetics, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mielóide aguda (LMA) es un desorden caracterizado por células progenitoras mieloides en médula ósea, infiltración de la sangre periférica y

¹ Estudiante de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

² Médico Internista Hematólogo Especialista en Transplante de Médula Ósea. Coordinador Unidad de Cancerología. Hospital Pablo Tobón Uribe.

³ Médico Internista Epidemiólogo. Coordinador Unidad de Investigaciones y Docencia. Hospital Pablo Tobón Uribe.

⁴ Bacterióloga Unidad de Hematología. Laboratorio Clínico. Hospital Pablo Tobón Uribe. Correo Electrónico: lfdsg@gmx.net

Manuscrito recibido el 30 de septiembre de 2006 y aceptado para publicación el 5 de diciembre de 2006

otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético⁽¹⁾⁽²⁾; así como también la interrupción de la hematopoyesis normal ocasionando la disminución de los componentes mieloides de la sangre⁽³⁾. La etiología de la LMA está relacionada con factores hereditarios, aunque se reconocen otras causas como la asociación con síndrome mielodisplásico (SMD), radiación, contacto con agentes alquilantes, entre otros. En el 58% están presentes anomalías genéticas recurrentes, que interfieren en las vías de proliferación y diferenciación mieloides⁽⁴⁾.

La LMA afecta todas las razas y edades, entre los 15 y 39 años, su incidencia en Europa es de 3,5/100 000 habitantes/año, mientras que en Estados Unidos es aproximadamente de 2,3 casos por 100 000 habitantes/año, y aumenta proporcionalmente con la edad, alcanzando un pico de 12,2 por 100 000 habitantes en mayores de 65 años, siendo la razón hombre/mujer de aproximadamente 1,5:1⁽¹⁾⁽⁷⁻⁹⁾.

El diagnóstico de LMA según la OMS y a diferencia de la clasificación FAB, se confirma al encontrar más de 20% de mieloblastos en sangre periférica o en médula ósea⁽¹⁾. Para la anterior clasificación, el diagnóstico de LMA se daba al encontrar más de 30% de mieloblastos, dejando así un rango entre 20 y 29% de blastos, ante el cual se daba el diagnóstico de Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación (RAEB-t por sus siglas en inglés). El cambio en el umbral diagnóstico se debe a que las experiencias clínicas tanto en pacientes con RAEB-t como con LMA relacionada con síndrome mielodisplásico (SMD) demostraron que el cuadro clínico y la respuesta al tratamiento eran básicamente similares, eliminando así el concepto de RAEB-t, y dejando únicamente el término RAEB para el desorden en donde se encuentren menos del 20% de blastos.⁽⁴⁾

Dos clasificaciones han sido usadas en la LMA: la primera, creada en 1976 por el Grupo Franco-Américo-Británico (FAB) se basa en la descripción morfológica de las células neoplásicas comparándolas con los precursores hematopoyéticos normales⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾. Según la FAB, la LMA se clasifica: M0= Indiferenciada, M1= Mieloide sin diferenciación, M2= Diferenciación mieloides, M3= Promielocítica, M4= Mielomonocítica, M5= Monocítica, M6= Eritroleucemia y M7= Megacarioblástica.⁽¹⁰⁾

La segunda, publicada en el año 2002 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza la citometría de flujo, la citogenética, la inmunohistoquímica, el análisis de la historia clínica, la influencia de terapias citotóxicas y la comorbilidad con otros desordenes hematológicos⁽⁹⁾ lo cual permite obtener una mayor eficacia clínica y terapéutica.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

El análisis citogenético, parte del estudio inicial, identifica ciertas anomalías genéticas asociadas con un pronóstico favorable (bajo riesgo) como lo son inv(16)(p13q22), t(8;21)(q22;q22) y t(15;17)(q22;q12); mientras que las alteraciones en el 11q23, t(6;9), t(9;22), -7, -5/del(5q), inv(3) o t(3), están asociadas a un pobre pronóstico (alto riesgo)⁽¹⁾⁽⁴⁻⁸⁾⁽¹¹⁻¹³⁾.

Dada su importancia, este aspecto fue reconocido por la OMS, creando así el Grupo I (LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES) que incluye subgrupos genéticos específicos según las características citogenéticas de las células neoplásicas.

La LMA que comparte anomalías citogenéticas y otras características clínicas y biológicas con el SMD fue clasificada por la OMS dentro del grupo II (LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON DISPLASIA MULTILINAJE (DML)). La OMS sugiere que el principal determinante para el diagnóstico de este tipo LMA es la evidencia o historia de SMD o de enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa (EMD/EMP) de seis meses de evolución.

Algunos casos de LMA carecen de características suficientes para determinar la displasia morfológica, por tanto que la OMS considere la inclusión de este grupo ofrece una gran ventaja sobre la clasificación FAB pues integra características clínicas y biológicas⁽³⁾⁽⁴⁾.

En la nueva clasificación, el diagnóstico de LMA con DML sin antecedentes de SMD o EMD/EMP es hecho cuando los blastos alcanzan el 20% en el aspirado de médula ósea (AMO) y cuando el 50% o más de las células en dos o más líneas mieloides son displásicas en una muestra previa al tratamiento⁽⁴⁾.

Los casos inducidos por la exposición a terapias antineoplásicas (agentes alquilantes, radiaciones e inhibidores de la Topoisomerasa II) son incluidos por



la OMS en el Grupo III (LMA Y SMD RELACIONADOS CON TERAPIAS PREVIAS). Los alquilantes y la radiación inducen aberraciones citogenéticas cuatro a siete años después de la exposición mientras que para el tratamiento con inhibidores de la Topoisomerasa II el periodo es entre uno a tres años ⁽¹⁾⁽⁵⁾.

Las LMA que no cumplen los criterios de los anteriores grupos conforman el Grupo IV denominado LMA NO CLASIFICABLE DE OTRA FORMA cuyos subtipos no difieren mucho de su correspondiente en la clasificación FAB incluyen además la leucemia basofílica aguda, panmielosis aguda con mielofibrosis y sarcoma mieloide. ⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾

El objetivo de éste estudio fue describir las características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas y su frecuencia de presentación en los pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe en la ciudad de Medellín con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda entre enero de 2003 y diciembre de 2004 en la Unidad de Cancerología del Hospital Pablo Tobón Uribe en la ciudad de Medellín. Se revisaron 71 historias clínicas a las cuales se les aplicó como herramienta de recolección un formulario, luego del cual sólo 40 historias fueron validadas.

En este estudio se incluyeron pacientes admitidos al hospital a los cuales se les había realizado su respectivo hemoleucograma con extendido de sangre periférica, aspirado-biopsia de médula ósea, citometría de flujo y estudio citogenético; para la confirmación del diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda, aplicando el protocolo existente en la Unidad de Cancerología.

No se incluyeron pacientes que hubiesen sido diagnosticados en otras instituciones o que al momento de ser admitidos al hospital ya hubieran recibido un esquema quimioterapéutico.

Para la realización del hemograma y el conteo y diferencial de la serie blanca, se utilizó el contador de células Max M. de Roche-Biocare, equipo de 5ta generación que usa tecnología Coulter. Los extendidos de sangre periférica y el aspirado-biopsia de médula

ósea, fueron analizados con tinciones específicas por un equipo de médico especialista en hematopatología y bacteriología y especialista en citodiagnóstico y hematología.

El estudio citogenético se realizó mediante Bando R por método estandarizado en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Antioquia. Asimismo, la clasificación inmunofenotípica se realizó por citometría de flujo, usando el citómetro Facscalibur de Becton-Dickinson.

El estudio fue aprobado por el comité de Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe de la ciudad de Medellín. Hospital adscrito por convenio docente-asistencial a la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Debido a la naturaleza del presente estudio, (descriptivo-retrospectivo), y de acuerdo a los artículos 11 y 16 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio del Salud de Colombia, éste no implica riesgo alguno para los pacientes sujetos de investigación y por tanto, no se requirió solicitar Consentimiento Informado.

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas; las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartílico (RIQ)

El análisis de los datos recolectados se hizo usando Microsoft Excel 2002 y el paquete estadístico SPSS 13.

RESULTADOS

Se evaluaron las historias clínicas y exámenes paraclínicos de 40 pacientes (22 mujeres y 18 hombres) con una mediana de edad de 57 años RIQ (39.2-66.7) y una edad mínima de seis meses y máxima de 86 años.

En cuanto a la procedencia de los pacientes, encontramos que 18/40 (45%) provenían del área urbana, mientras que 22/40 (55%) provenían del área rural tanto de Antioquia como de otras regiones del territorio nacional.

Con respecto a la vinculación al Sistema General de Seguridad Social en Salud, encontramos que 6/40 pacientes (15%) pertenecían al régimen subsidiado, 29/40 (72,5%) al contributivo, 4/40 (10%) eran particulares y 1/40 paciente (2,5%) tenía vinculación especial.

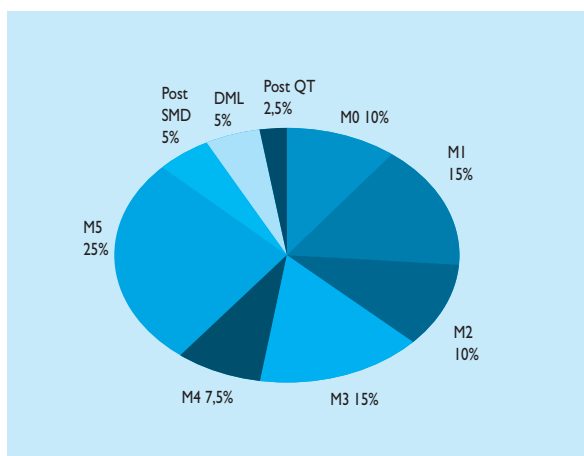


Figura 1. Distribución de Diagnósticos según FAB. Frecuencias Relativas.

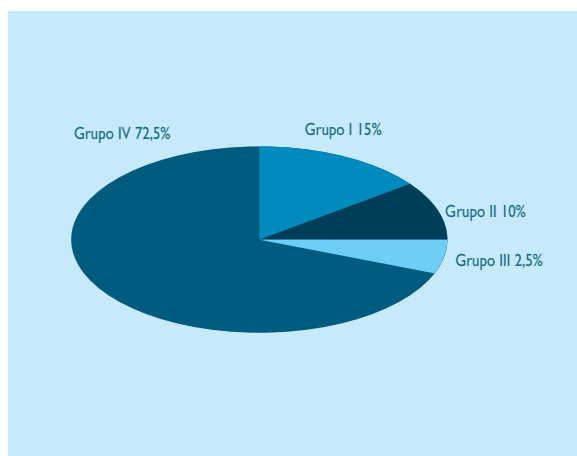


Figura 2. Distribución de Diagnósticos según OMS. Frecuencias Relativas.

Clasificación y Diagnóstico

El diagnóstico más frecuente fue el subtipo FAB-M5 con 10/40 pacientes (25%), de los cuales uno presentó Leucemia bifenotípica con células B. La segunda entidad más común fue el subtipo M3 con 6/40 pacientes (15%), en tercer lugar está la Leucemia M1 con 6/40 individuos para un 15% e incluyó un paciente con Leucemia bifenotípica M1-L2; le siguen la M0 y M2 con 4/40 pacientes cada una (10%). Con 3/40 pacientes (7.5%) estuvo la Leucemia M4. Hubo dos pacientes quienes no tuvieron diagnóstico FAB específico, uno de ellos presentó leucemia bifenotípica con células T. En total se presentaron 3/40 (7.5%) leucemias bifenotípicas. (Figura 1)

Según la clasificación OMS, el 15% (6/40) de los pacientes pertenecieron al Grupo I; 10% (4/40) al Grupo II, al grupo III 2.5% (1/40) y el resto, 72.5% (29/40) al grupo IV. (Figura 2)

Hemograma

Se encontró anemia en el 100% (40/40) de los pacientes, la mediana de Hemoglobina (Hb) fue de 8.65 g/dL RIQ (7.6-9.7) para hombres de 8.67 g/dL. y para mujeres de 8.68 g/dL. Las anemias normocíticas fueron predominantes con 26/40 casos (65%), seguidas por las macrocíticas con 13/40 casos (32.5%) y solo 1/40 (2.5%) fue microcítica. El Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE) reveló heterogeneidad en 25/40 pacientes (62,5%) con una mediana de 16,35%. RIQ (15,37-18,30). La trombocitopenia estuvo presente en 37/40 pacientes (97,5%) con una mediana de 37000/mL. RIQ (20000-76500). La

mediana de glóbulos blancos fue 6400/mL. RIQ (1950-68825), 17/40 pacientes (42,5%) presentaron leucocitosis y 18/40 (45%) leucopenia. El diferencial leucocitario estaba invertido en 28/39 pacientes (71,8%). La mediana de Neutrófilos fue de 10% RIQ (2-16) y la de linfocitos fue de 27% RIQ (8-65). A un paciente no se realizó diferencial ya que su cifra absoluta de Leucocitos era de 600/mL.

Citopatología

La mediana de blastos en la periferia fue de 26.5% RIQ (21-80) mientras que en la médula fue 60% RIQ (21-80). Tan sólo en 13/39 pacientes (33.3%) se hallaron cuerpos de Auer que son característicos de las LMAs. A un paciente no se le hizo aspirado y biopsia de médula ósea debido a su pésimo estado, el diagnóstico fue realizado en sangre periférica.

Inmunofenotipificación

Con respecto a los marcadores inmunofenotípicos, el CD2 fue positivo en 2/4 pacientes uno de ellos con FAB M4 y el otro con leucemia bifenotípica de células T que también tenía CD5 y CD7 positivos. El CD4 fue positivo en un paciente con FAB M5, el CD11c fue positivo en 15/19 pacientes (78,9%) de los cuales 5 tenían leucemia FAB M5 una de ellas bifenotípica con células B y otras 2 con displasia multilínea.

Los marcadores con mayor positividad en nuestra serie fueron en su orden CD45 en 28/28 casos (100%), CD13 en 26/28 casos (92.9%), HLA-DR en 25/26 casos (96.2%), CD34 en 21/28 (75%) y

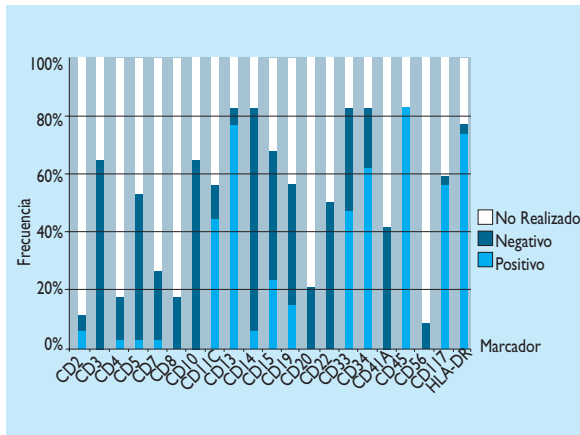


Figura 3. Frecuencias relativas de Realización o no de detección de marcadores inmunofenotípicos. Frecuencia relativa de su positividad y negatividad.

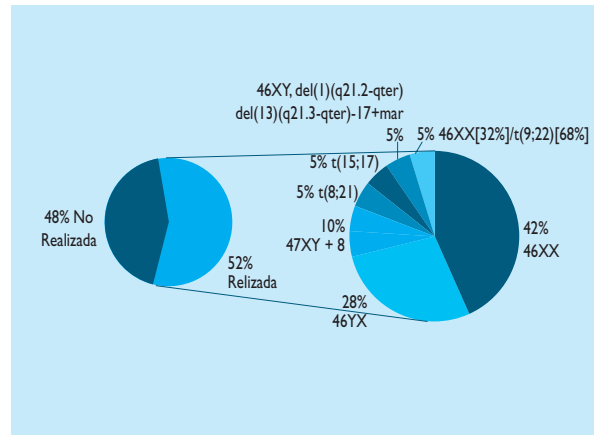


Figura 4. Frecuencia relativa de realización o no de estudio citogenético, Distribución de cariotipos encontrados

el CD117 en 19/20 (95%). Los marcadores CD3, CD8, CD10, CD20, CD22, CD41A y CD56 nunca fueron positivos.

A seis de los 40 pacientes (15%) no se les realizó citometría de flujo debido a dificultades administrativas de sus Empresas Administradoras de Planes de Beneficios.

En la figura 3, se muestra la frecuencia relativa de positividad, negatividad y no realización de cada uno de los marcadores analizados en las 34 citometrías de flujo.

Citogenética

El estudio citogenético fue realizado en 21/40 pacientes (52,5%) de los cuales nueve mujeres (42,9%) y seis hombres (28,6%) poseían un cariotipo normal. Dos cariotipos (9,52%) revelaron trisomía del cromosoma 8 uno de ellos con mosaicismo del 20% (MOS 47XY+8 (20%)/46XY(80%)). Otras alteraciones encontradas fueron t(8;21) en un paciente con M2, t(15;17) en un paciente con M3; 46XY,del(1)(q21.2-qter), del(13)(q21.3-qter)-17+mar en un paciente

con M2 y un mosaicismo 46XX(32%)/t(9;22)(68%) en un paciente con Displasia Multilínea. (Figura 4).

DISCUSIÓN

En el enfoque de la LMA cada día ganan mayor validez ayudas como la clasificación inmunofenotípica y la citogenética, fundamentales para determinar el

tratamiento específico ya sea con quimioterapia o trasplante.

Llama la atención la inversión de la razón mujer-hombre (1,2:1) observada en nuestra serie respecto a lo reportado en la literatura (1:1,5); sin embargo para Valk y col fue de 1,08:1 coincidiendo con lo reportado por nuestro grupo⁽⁸⁾. Respecto a la presentación de LMA en pacientes mayores de 60 años, concordamos con la literatura ya que 17/40 (42,5%) pacientes se encuentran en dicho rango.

Es de resaltar la mayor frecuencia de M5 observada en el Hospital Pablo Tobón Uribe que no coincide con Löwenberg y col para quien la LMA M2 es la más común⁽⁹⁾. La importancia de dicho hallazgo radica en el pronóstico ominoso de la LMA monocítica, que llega a un abordaje terapéutico más agresivo y aumenta la necesidad de trasplante. Para Valk y col la M5 fue por poco tan común como la M2⁽⁸⁾, lo cual se ajusta a lo reportado por nosotros. La LMA M3, que en éste estudio ocupó el segundo lugar, según la literatura ocupa el cuarto; sin embargo su frecuencia relativa fue similar, 15% para nuestros pacientes y en la literatura de 10%.

De los 40 pacientes estudiados, 34 (85%) accedieron a la citometría de flujo. Respecto a la citogenética, sólo 21 (52,5%) fueron estudiados, resultando esto en un obstáculo para la búsqueda y hallazgo de anomalías citogenéticas recurrentes.

Los resultados del estudio inmunofenotípico mostraron gran similitud con lo estandarizado para el diag-

nóstico de LMA a nivel internacional, ya que los marcadores que fueron positivos se ajustan a lo esperado para cada subtipo de LMA según la clasificación FAB. Por otra parte, marcadores como CD3, CD8, CD10, CD20, CD22, CD41A y CD56 nunca fueron positivos por ser propios de células no mieloides. Esto demuestra la correcta aplicación de la citometría de flujo en el área de hematopatología del laboratorio clínico del hospital para el diagnóstico de malignidades hematológicas.

Por último, el análisis citogenético reveló cariotipos normales en 15/21 (71.5%) de los pacientes lo que concuerda con lo reportado por Grimwade y cols.⁽¹³⁾ Dicho cariotipo representa un riesgo intermedio al igual que la trisomía 8⁽⁵⁾⁽¹³⁾, hallada en dos pacientes, ocupando el primer lugar de frecuencia entre las alteraciones cromosómicas observadas en nuestra serie. Este hallazgo se correlaciona con lo descrito por Valk y cols, en cuya serie ocupó también el primer puesto⁽⁸⁾; mientras que en la de Grimwade y cols, el segundo pero con la misma frecuencia relativa (9%)⁽¹³⁾.

De los seis pacientes con alteración cromosómicas, casi todos, 5/6 (83.3%) provenían del área urbana, esto sugiere la necesidad de realizar un estudio de carácter epidemiológico en busca de exposición a agentes potencialmente causantes de LMA.

Con este estudio se hace manifiesta la necesidad de realizar una revisión más amplia que involucre un mayor número de pacientes para de esta forma aportar conclusiones con mayor trascendencia para nuestra población y así poder brindar una atención más adecuada y de mejor calidad a nuestros pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al personal del Laboratorio Clínico y de la Unidad de Registros Hospitalarios del Hospital Pablo Tobón Uribe, por su siempre atenta colaboración.

Agradecemos también muy especialmente a la coordinadora del SIFAM y a las y los docentes del Área de Investigación Formativa de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wetzler M, Byrd JC, Bromfield CD. Acute and Chronic Myeloid Leukemia. En: Kasper DL y cols. Harrison's Principles of Internal Medicine. Edición 16a. Estados Unidos de América: McGrawHill; 2005. p. 631-641.
2. Aster J, Kumar V. White Cells, Lymph Nodes, Spleen and Thymus. En: Cotran RS, Y cols. Robbins-Pathologic Basis of Disease. Edición 6a. Estados Unidos de América: W.B. Saunders Company; 1999. p. 644-695
3. Head DR. Proposed changes in the definitions of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic syndrome: are they helpful?. *Curr Opin Oncol* 2002; 14:19-23
4. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) Classification of the Myeloid Neoplasms. *Blood*; 2002-04; 1199
5. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:1051-62.
6. Bullinger L et al. Use of Gene-Expression Profiling to Identify Prognostic Subclasses in Adult Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350:1605-16
7. Cancer.gov-PDQ (Base de Datos en Línea). Bethesda, MD: National Cancer Institute; Adult Acute Myeloid Leukemia (PDQ®) Treatment Guide for Healthcare Professionals. Última Actualización 2003/10/20. Disponible en: <http://cancer.gov>. Con acceso: 05/29/2004
8. Valk PJM et al. Prognostically Useful Gene-Expression Profiles in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350:1617-28
9. Loboguerrero J. Leucemia Aguda del Adulto. En: Chalem F y cols. Medicina Interna Vol. II Edición 3a. Bogotá, Colombia: Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología. 1998; p. 2077-2089.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, y cols. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias. *Br J Haematol* 1976; 33:451-458
11. Mecucci C, Rosati R, La Starza R. Genetic Profile of Acute Myeloid Leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6.1:3-25
12. Giles FJ et al. Acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2002; 73-110.
13. Grimwade D y cols. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998; 92:2322-33
14. Diaz R, Aparicio J. Leucemias Agudas y Síndromes Mielodisplásicos Secundarios al Tratamiento Oncológico. *An Med Interna* 2003; 20:257-268