Caracterización de los pacientes con Leucemia mieloide aguda en FOSCAL

Javier Oliver Delgadillo Pereira
Médico Residente Medicina Interna UNAB

Director Proyecto de Grado

Claudia Lucia Sossa Melo
Médico especialista en Medicina Interna Y Hematología
Médico Hematóloga Clínica Foscal
Docente universidad Autónoma de Bucaramanga.

Codirector Proyecto de Grado

Angela María Peña Castellanos
Médico especialista en Medicina Interna Y Hematología
Médico Hematóloga Clínica Foscal
Docente universidad Autónoma de Bucaramanga.

Asesor Epidemiológico

Miguel Enrique Ochoa

Médico, Magíster en Epidemiología, investigador del grupo de investigaciones clínicas UNAB Y docente de pregrado y postgrado UNAB

Universidad autónoma de Bucaramanga

Especialización en Medicina Interna

Floridablanca 2019

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.2 JUSTIFICACIÓN

2.3 MARCO TEÓRICO

2.4 ESTADO DEL ARTE

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

5.2 POBLACIÓN

5.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

5.4 MUESTRA

5.5 VARIABLES

5.6. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

6. PLAN DE ANÁLISIS

7. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

8. IMPACTOS ESPERADOS A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS

9. DISPOSICIONES VIGENTES

9.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS

10. RESULTADOS

11. DISCUSIÓN

12. CONCLUSIÓN

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RESUMEN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una forma de cáncer que se caracteriza por la infiltración de la médula ósea, la sangre y otros tejidos por células proliferativas, clonales, anormalmente diferenciadas y, en ocasiones, poco diferenciadas del sistema hematopoyético,[1] surge como consecuencia de cambios genéticos y epigenéticos en células precursoras hematopoyéticas[2].

Debe sospecharse en cualquier individuo con células blásticas circulantes (células mieloides inmaduras), citopenias inexplicables y síntomas relacionados (Hemorragia, astenia, infección)[2].

Los pacientes con sospecha de LMA requieren de una evaluación exhaustiva para lograr una caracterización biológica completa de la enfermedad y determinar su estado físico basal de cara al tratamiento con quimioterapia intensiva[3].

La caracterización de la LMA al diagnóstico requiere análisis morfológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos y citogenéticos /moleculares[3]; además del diagnóstico estos estudios tienen implicaciones para la clasificación, el pronóstico y el manejo.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia mieloide aguda representa poco más del 1% de las muertes por cáncer en adultos en los Estados Unidos[2], se ha asociado con factores ambientales (p. Ej., Exposición a sustancias químicas, radiación, tabaco, quimioterapia, retrovirus, en algunos pacientes, la LMA está precedida de hematopoyesis clonal manifestada como un síndrome mielodisplásico o neoplasias mieloproliferativas).

Es la leucemia aguda más común en adultos[4-8], se estima que para 2019, en EE.UU. se presenten alrededor de 21.000 nuevos casos[4], la mediana de edad al momento del diagnóstico es de aproximadamente 67 años[2], y la incidencia aumenta con la edad[2,4].

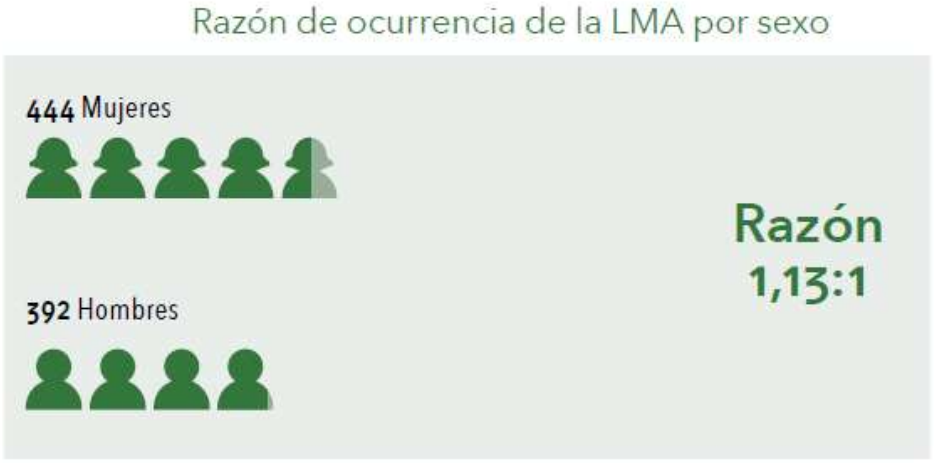
Entre 70% - 80% de los pacientes menores de 60 años alcanzan remisión completa[5], pero la mayoría recae, sin embargo, la supervivencia general es del 40% al 45% en 5 años. En pacientes mayores de 60 años el 40% - 50% puede lograr la remisión completa[5-8], pero las tasas de curación alcanzan solo 10% y la mediana de supervivencia es de 1 año.

Este pronóstico para mayores de 60 años no ha cambiado en 3 décadas, y es aún peor para los pacientes de mayor edad con citogenética desfavorable y / o estado funcional deficiente[6-8].

En Colombia la LMA ocupa el 25° lugar dentro de los canceres más prevalentes, 0.4% de los casos nuevos reportados de cáncer en 2017 (Gráfica 1), siendo menor que los casos reportados de LLA[9].

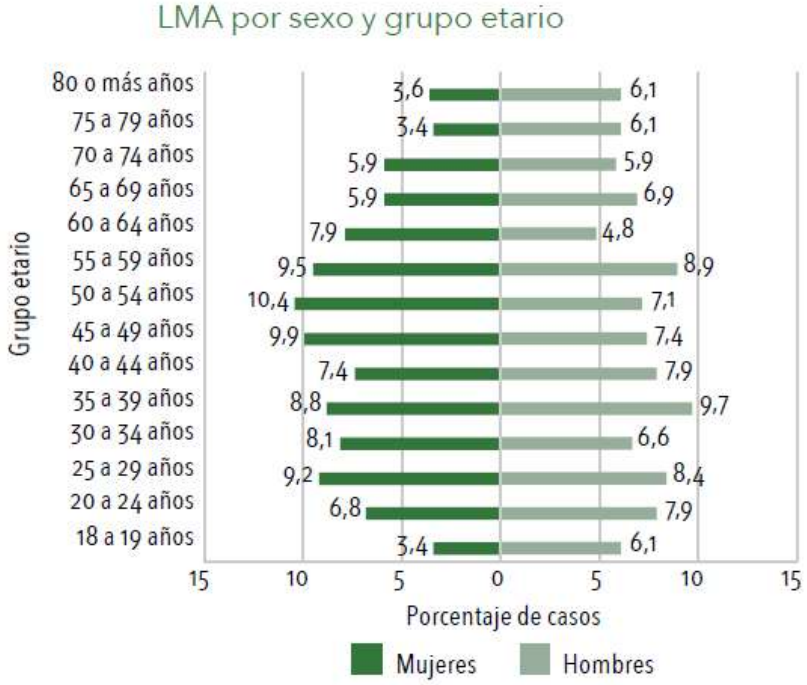
Grafica 1 Proporción de los tipos de cáncer reportados en Colombia en 2017. Situación de cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2017, Cuenta de Alto Costo.

En personas mayores de 18 años se ubica como la cuarta neoplasia hematológica más frecuente, se registraron 836 pacientes con diagnóstico de LMA[9], de los cuales 140 fueron casos nuevos, siendo la prevalencia de 2,5 casos por 100.000 habitantes, con razón mujer: hombre 1.13:1 (Gráfica 2), la mediana



Grafica 2 Distribución de LMA según sexo. Situación de cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2017, Cuenta de Alto Costo.

de edad fue de 48 años, con concentración de casos en el grupo de 55 a 59 años (Grafica 3). El total de pacientes fallecidos por LMA fue de 159, lo cual representó mortalidad de 0.5 por cada 100.000 habitantes[9].



Grafica 3 Distribución de LMA según edad y sexo. Situación de cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2017, Cuenta de Alto Costo.

2.2 JUSTIFICACIÓN

Las características clínicas del paciente y las características de la enfermedad contribuyen al pronóstico de la LMA[5].

Dentro de las características relacionadas con la enfermedad están el recuento de glóbulos blancos, la existencia de síndrome mielodisplásico previo o la exposición a quimioterapia previa y los cambios genéticos de las células leucémicas; las características relacionadas con el paciente asociadas a mayor probabilidad de lograr una remisión completa y una subsiguiente supervivencia libre de enfermedad son: edad <50 años, buen estado funcional (Karnofsky >60%) y ausencias de comorbilidades[5].

Dado que se desconocen las características de los pacientes diagnosticados con LMA en la FOSCAL, se consideró la realización de un estudio que permitiera la descripción detallada de las características demográficas, clínicas y de laboratorio de estos pacientes que pudieran estar relacionadas con la respuesta al manejo médico.

2.3 MARCO TEÓRICO

Se puede hacer un diagnóstico presuntivo de LMA mediante el examen del frotis de sangre periférica cuando hay blastos leucémicos circulantes, sin embargo, para realizar un diagnóstico definitivo se requiere una biopsia y aspiración de médula ósea para estudio morfológico, de inmunofenotipo y de citometría de flujo[1-3,5-10], dado que para realizar el diagnóstico de LMA se requiere documentación de la infiltración de médula ósea, dada por la presencia de blastos que representen al menos al menos el 20 por ciento de las células totales (excepto LMA con t (8; 21), inv (16) o t (15; 17))[3] y que las células leucémicas sean de origen mieloide, como lo demuestra la presencia de bastones de Auer, la positividad citoquímica para la mieloperoxidasa o la presencia de suficientes marcadores mieloides/monocíticos reconocidos por inmunofenotipo.

Además de la caracterización biológica de la enfermedad, se deben realizar exploraciones y pruebas mínimas para la evaluación del paciente, determinar su estado físico basal de cara al tratamiento[3] (Tabla 1[10])

Tabla 1: Evaluación a realizar en paciente con LMA (Tomada y traducida de [10])

Pruebas para establecer diagnóstico
Conteo hematológico periférico y conteo diferencial
Aspirado de médula ósea
Inmunotipificación (Citometría de flujo)
Análisis genético
Citogenética
Screening para mutaciones genéticas incluyendo: NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1
Screening para reordenamientos genéticos: PML-RARA, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1
Evaluación adicional al diagnóstico

Historia médica y familiar completa, Historia de sangrado
Estado funcional (ECOG/WHO score), evaluación de comorbilidades
Química sanguínea, pruebas de coagulación, análisis de orina
Serologías de Hepatitis A, B, C; VIH, Prueba de embarazo
Determinar criopreservación de esperma u ovocitos
Radiografía de tórax, EKG y ECO TT

La clasificación de las LMA más ampliamente utilizada ha sido la del Grupo Cooperativo Franco-americano-británico (FAB)[11,12] la cual data de finales de años 70s y principios de los años 80s, el grupo cooperativo FAB diferenció las siguientes variedades morfológicas de LMA:

M0 (mínimamente diferenciada).
M1 (mieloblástica sin maduración).
M2 (mieloblástica con maduración).
M3 (promielocítica).
M4 (mielomonocítica).
M5 (monocítica).
M6 (eritroide).
M7 (megacarioblástica).

La LMA se asocia con anomalías cromosómicas, incluidas translocaciones no aleatorias, ganancia o pérdida de cromosomas completos (o porciones) y otras anomalías cariotípicas, en algunos casos, las translocaciones cromosómicas generan genes de fusión quiméricos que nunca se expresan en células normales. Además, los reguladores clave del crecimiento y la diferenciación celular se ven alterados por mutaciones puntuales y pequeñas duplicaciones o deleciones de genes que no son detectables en el cariotipo de rutina [5,10,13].

La heterogeneidad citogenética de la LMA tiene importancia pronóstica, por lo que las determinaciones de lesiones genéticas se han sumado a la evaluación morfológica de médula ósea, el análisis de la expresión de marcadores celulares

o citoplásmicos por medio de citometría de flujo a los criterios de clasificación de la OMS[5,10,12,13].

La clasificación de la OMS, mucho más reciente que la clasificación FAB y que se actualizó por última vez en 2008, introduce algunos cambios que tienen en cuenta nuevos conceptos en la biología de las LMA especialmente a nivel citogenético, inmunológico y molecular[10,12,13]:

I) LMA con anomalías genéticas recurrentes:
   a) LMA con t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
   b) LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
   c) Leucemia promielocítica aguda con PML-RARA
   d) LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
   e) LMA con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
   f) LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1)
   g) LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
   h) LMA con mutación NPM1
   i) LMA con mutación bialélica de CEBPA
II) LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
III) LMA relacionadas con tratamientos previos
IV) LMA no especificada
   a) LMA con diferenciación mínima
   b) LMA sin maduración
   c) LMA con maduración

La determinación de lesiones genéticas moleculares como marcadores pronósticos y predictivos es un área de investigación activa, actualmente hay tres marcadores moleculares con relevancia clínica, la mutación NPM1 y CEBPA la cuales están en hasta el 35% y 10% de los casos de LMA respectivamente y se asocian a buen pronóstico, con cariotipo normal, siendo la NPM1 marcador genético para la evaluación de enfermedad residual mínima y la mutación FLT3 que está asociada a con un pronóstico desfavorable (Tabla 2) y se considera que los pacientes con FLT3 positiva son beneficiarios de trasplante alogénico de médula ósea en la primera remisión completa[5,10].

Factores pronósticos

Múltiples estudios han evaluado la contribución de variables genéticas y clínicas a la predicción de la supervivencia global y a la supervivencia libre de enfermedad; las alteraciones genómicas contribuyen con dos tercios y el otro tercio está representado por variables demográficas, clínicas y de tratamiento[5,10].

Los modelos que incorporan todos estos factores y apuntan a predecir si un paciente con un conjunto dado de covariables tendrá una remisión o esperanza de vida más prolongada que otro paciente, con un conjunto diferente de covariables son correctos en solo el 75% al 80% de los casos, por lo que cobra importancia, no solo identificar otros factores pronósticos antes del tratamiento, sino también los eventos posteriores al tratamiento, como la ERM[10].

De los factores relacionados con el paciente, la edad, es un factor independiente predictor de peores resultados, aunque no debe ser el único determinante de las decisiones de tratamiento, se debe tener en cuenta la funcionalidad, el estado general de salud y la existencia de comorbilidades que modulan el efecto de la edad sobre la tolerancia de quimioterapia, adicionalmente las anomalías genética asociadas a la AML relacionadas con la edad, como la historia previa de síndrome mielodisplásico, aumentan la probabilidad de resistencia al tratamiento[5-8,10].

Las anomalías genéticas son factores pronósticos importantes, por lo que se recomienda realizar evaluación citogenética convencional, así como tamizaje para mutaciones NPM1, FLT3 y CEBPA; el impacto pronóstico de estos marcadores depende de la presencia o ausencia de otros, por ejemplo, la mutación NPM1 da un pronóstico favorable solo en ausencia de la mutación FLT3-ITD (o FLT3-ITD con una proporción alélica baja)[10](Tabla 2).

Tabla 2: Estratificación de riesgos por genética European Leukemia Net (ELN) 2017 (Tomada y traducida [5,10])

Perfil de Riesgo	Citogenética
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Mutación NPM1 sin FLT3-ITD o con FLT3-ITD bajo Mutación bialelica CEBPA
Intermedio	Mutación NPM1 y FLT3-ITD alto NPM1 salvaje NPM1 sin FLT3-ITD con FLT3-ITD bajo (sin alteraciones genéticas de riesgo adverso) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A‡ Anormalidades citogenéticas no clasificadas con favorable o adverso
Adverso	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A reorganizado t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 o del(5q); -7; -17/abn(17p) Cariotipo complejo; Cariotipo monosómico NPM1 salvaje and FLT3-ITD alto Mutación RUNX1 MutaciónASXL1 Mutación TP53

Tratamiento

El pilar del tratamiento de la LMA fue desarrollado hace aproximadamente 40 años, consiste en una combinación de arabinósido citosina (ara-C - citarabina) con una antraciclina y actualmente este régimen sigue siendo el estándar mundial[5], excepto para la Leucemia promielocítica aguda (LPA), que comprende el 10% de los pacientes con LMA[14] y cuyo manejo actual es una combinación de quimioterapia basada en antraciclina, ácido trans-retinoico y trióxido de arsénico

El manejo de consolidación post-remisión puede ser quimioterapia convencional o trasplante de células hematopoyéticas; en adultos menores de 60 años, el régimen quimioterapéutico preferido es de 2 a 4 ciclos de citarabina a dosis de 2 a 3 gr/m2[5],[10]. (Tabla 3)

Tabla 3 Regímenes de manejo para pacientes con LMA. (Tomada y traducida [10])

Terapia de inducción 7+3	**3 días de antraciclina IV: Daunorrubina al menos 60 mg/m2; Idarrubicina 12 mg/m2; o Mitoxantrona 12 mg/m2, y 7 días de infusión continua de citarabina (100-200 mg/m2)**
Terapia de consolidación	
Pacientes Jóvenes (18-65 años)	
Riesgo favorable por citogénica	2-4 ciclos IDAC (1000-1500 mg/m2 IV en infusión de 3 h c/12h, d1-3; o 1000-1500 mg/m2 IV en infusión de 3 h d1-5 o 6)
Riesgo intermedio por citogética	- Trasplante alogénico de médula ósea una vez se logre encontrar donante relacionado - 2-4 ciclos IDAC (1000-1500 mg/m2 IV en infusión de 3 h c/12h, d1-3; o 1000-1500 mg/m2 IV en infusión de 3 h d1-5 o 6) -
Riesgo adverso por citogénetica	Trasplante alogénico de un donante emparentado o no emparentado
Pacientes adultos mayores de 65 años	
Riesgo favorable por citogénica	2-3 ciclos IDAC (500-1000 mg/m2 IV en infusión de 3 h c/12h, d1-3; o 500-1000 mg/m2 IV en infusión de 3 h d1-5 o 6)
Riesgo intermedio/adverso por citogenética	No hay establecida terapia de consolidación intensiva; considerar trasplante alogénico en pacientes con bajo índice de comorbilidad, o terapia de investigación.
Pacientes considerados no candidatos para quimioterapia intensiva	
Azacitidina	75 mg / m2, SC, d1-7, q4 semanas, hasta la progresión
Decitabina	20 mg / m2, IV, d1-5, q4 semanas, hasta la progresión
Bajas dosis de citarabina	(20 mg c/12h, SC, d1-10, c/4 semanas; hasta la progresión); no recomendado en pacientes con genética de riesgo adverso.
Manejo de soporte	Incluyendo hidroxiurea; para pacientes que no pueden tolerar ninguna terapia antileucémica, o que no la aceptan.
Regímenes de rescate en pacientes que no responden a un primer ciclo de inducción o con enfermedad recidivante que son candidatos para terapia intensiva	
IDAC (con o sin antraciclina)	IDAC (1000-1500 mg/m2 IV en infusión de 3 h c/12 h, d1-3 [500-1000 mg/m2 en pacientes mayores de 60 años]; o

	1000-1500 mg/m2 IV en infusión de 3 h d1-5 o 6 [500-1000 mg/m2 m2 en pacientes mayores de 60 años]); con o sin daunorubicina 45-60 mg/m2, IV, d1-3; Idarubicina 8-10 mg/m2, IV, d3-5, o mitoxantrona 8-10 mg/m2, IV, d1-3
FLAG-IDA	Fludarabina 30 mg/m2 IV, d2-6; citarabina 1500-2000 mg/m2 IV over 3 h, iniciando 4 h después de la infusión de fludarabina, d2-6; Idarubicina 10 mg/m2 IV, d2-4; G-CSF 5 mg/kg, SC, d1-5; G-CSF adicional puede administrarse iniciando 7 d después de finalizar la quimioterapia cuando el conteo de leucocitos sea mejor de .500/uL
MEC	Mitoxantrona 8 mg/m2, d1-5; Etoposide 100 mg/m2, d1-5; citarabina 1000 mg/m2, d1-5
Trasplante alogénico	Considerar trasplante para pacientes con enfermedad refractaria primaria, para pacientes en segundo CR o con citorreducción importante pero aún con enfermedad activa después de la terapia de rescate Realizar la tipificación temprana de HLA

Se han planteado nuevos compuestos en el tratamiento de la LMA, algunos tienen como objetivo señalización a través de tirosina quinasas como los inhibidores de FLT3[5,10], en el estudio RATIFY se evaluó la quimioterapia intensiva de inducción y consolidación más midostaurina o placebo en pacientes con LMA con mutación FLT3, encontrando que el uso de midostaurina aumentó la tasa de respuesta completa en los 30 días posteriores a la finalización de la terapia (68% frente a 59%; P 0.04)[15]; también se plantea el uso de medicamentos que tienen como objetivo los antígenos que son expresado en células hematopoyéticas dentro de estos se encuentran anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD33 (Gemtuzumab-Ozogamicina) que han mostrado aumento del tiempo libre de la enfermedad en pacientes con LMA con citogenética de riesgo intermedio sin embargo no logro mostrar aumento de supervivencia [5,10].

El trasplante alogénico de médula ósea está indicado para pacientes con poca probabilidad de alcanzar una remisión completa extendida con los abordajes convencionales, esto basado en la citogenética y características genéticas moleculares; el trasplante proporciona una terapia antineoplásica más potente, debido al acondicionamiento citorreductor pre-trasplante y al efecto inmunológico anti leucémico del injerto contra leucemia; y este debe realizarse tan pronto como se haya alcanzado la respuesta completa[5,10].

Evaluación y criterios de respuesta

La respuesta al tratamiento se evalúa mediante la determinación de la enfermedad residual mínima, determinando a través ésta la profundidad de la respuesta, lo cual da información pronóstica independiente; se define como respuesta completa a la presencia de menos del 5% de blastos en médula ósea posterior al tratamiento de inducción, respuesta parcial se define como conteo de blastos en medula ósea entre 5% y 25% pero con disminución de 50% respecto a la medición pretratamiento, falla al tratamiento es definida como ausencia de respuesta completa luego de 2 ciclos de inducción o muerte en aplasia[10] (Tabla 4).

Tabla 4: Criterios de repuesta en leucemia mieloide aguda (Tomada y traducida [10])

Categoría	**Definición**
Respuesta	
Respuesta completa sin enfermedad residual mínima **(RC MRD-)**	Si tiene estudios moleculares pretratamiento, CR con negatividad para un marcador genético. por RT-PCR
Respuesta completa **(RC)**	Blastos en médula ósea menor del 5%; ausencia de blastos circulantes con cuerpos de auer, ausencia de enfermedad extramedular, ANC mayor de 1.000, conteo plaquetario mayor a 100.000
RC con respuesta hematológica incompleta **(RCi)**	Todos los criterios excepto por neutropenia residual (mejor de 1000) o trombocitopenia (menor de 100.000)
Remisión parcial **(RP)**	Todos los criterios hematológicos de RC, disminución del porcentaje de blastos a entre 5% y 25% y disminución de por lo menos 50% de blastos respecto a medición pretratamiento.
Falla al tratamiento	

Enfermedad refractaria primaria	No RC o RCi después de 2 ciclos de inducción, excluye paciente con muestra en aplasia o muestra por causa indeterminada
Muerte en aplasia	Muerte que ocurre luego, de 7 días de completar el tratamiento mientras existe aplasia, con aplasia o hipoplasia de médula ósea obtenida dentro de los 7 días anteriores a la muestra, sin evidencia de persistencia de leucemia.
Muerte por causa indeterminada	Muerte que ocurre antes de completar la terapia o en menos de 7 días luego de terminarla; o muerte ocurrida luego de 7 días de completar la terapia inicial sin blastos en sangre periférica pero no es viable la realización de estudio de médula ósea.
Recaída	
Recaída hematológica (después de RCmrd-, RC, RCi)	Blastos en médula ósea mayor del 5%; o reaparición de blastos en sangre; o desarrollo de enfermedad extramedular.
Recaída molecular (después de RCmrd-)	Si tiene estudios moleculares pretratamiento, recurrencia de enfermedad residual mínima por positivización de RT-PCR.

En Colombia ministerio de salud y del fondo colombiano de enfermedades de alto costo plantea un consenso basado en la evidencia de gestión de indicadores del riesgo en adultos con diagnóstico de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda, en el cual se plantea la evaluación de indicadores de calidad en el manejo de pacientes con leucemias agudas, entre ellos la oportunidad desde remisión al diagnóstico, la oportunidad de diagnóstico a tratamiento, la oportunidad de trasplante de médula ósea, proporción de pacientes con estudios morfológicos, inmunotipificación y estudios genéticos, proporción de pacientes a quienes se realizó pruebas moleculares (FISH o PCR), calidad del reporte de la biopsia de médula ósea, proporción de consolidación, tasas de remisión y Supervivencia relativa[16].

3.0 PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas, paraclínicas y cuál es la respuesta al tratamiento y mortalidad de los pacientes diagnosticados con LMA en FOSCAL desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de marzo de 2018?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GENERALES

- Registrar todos los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda en la clínica FOSCAL, Bucaramanga, Santander desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de marzo de 2018.
- Realizar un perfil epidemiológico bidireccional que recoja las características de las LMA y las prácticas habituales desde enero de 2009, registrándose los datos de las LMA y de los pacientes, independientemente de la edad y del tratamiento recibido.
- Medir los indicadores de calidad para la atención de Leucemia mieloide aguda en nuestra institución.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Evaluar los patrones de tratamiento del paciente con leucemia mieloide aguda en FOSCAL.
- Realizar seguimiento continuo y sistemático de los casos de leucemia mieloide aguda.
- Estimar la sobrevida global, mortalidad atribuible al tratamiento de los pacientes de 18 años o más con LMA tratados en la clínica FOSCAL, Santander, Bucaramanga.
- Correlacionar características clínico-biológicas con la respuesta y evolución de los pacientes.
- Identificar y corroborar los factores de riesgo para la evolución de la enfermedad.

- Realizar comparación de la sobrevida global, libre de evento, mortalidad atribuible al tratamiento los pacientes con LMA y LPA tratados en la clínica FOSCAL, Santander, Bucaramanga.

5. METODOLOGÍA

5. 1 TIPO DE ESTUDIO

Analítico observacional (retrospectivo desde enero de 2009 y prospectivo), bidireccional, de evaluación de calidad en atención.

5.2 POBLACIÓN

Ingresar todos los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda.

Para realizar el registro no se requirió un cálculo de tamaño muestral formal, ya que fue un estudio descriptivo en el que no se realizó ninguna intervención de carácter diagnóstico ni terapéutico.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de Inclusión:

- Diagnóstico de LMA.
- Mayores de 18 años

5.5 VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO SEGÚN NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Diferencia en años entre la fecha actual y la fecha de nacimiento del paciente.	cuantitativa discreta	Años	Números enteros
SEXO	Diferencias biológicas y elementos sexuados que diferencia entre el hombre y la mujer	Cualitativa Nominal Dicotómica	Mujer Hombre	1 = Mujer 0 = Hombre
Enfermedad Neoplásicas previa	Existencia de diagnóstico de enfermedad neoplásica antes del diagnóstico actual	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 0
Muerte	Proceso terminal que consiste en la extinción del proceso homeostático de un ser vivo, esto es, la extinción de la vida	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 0
Remisión completa	Desaparición de los signos y síntomas del cáncer o cualquier otra enfermedad.	Cualitativa nominal	Si No	Si = 1 No = 0
Remisión parcial	Respuesta o disminución de un cincuenta por ciento (50%) o más del tamaño de las lesiones antes del tratamiento durante un tiempo mayor de un mes.	Cualitativa nominal	Si No	Si = 1 No = 0
Recaída.	Recurrencia, enfermedad que regresa. Cualquier signo o enfermedad que puede ocurrir de nuevo. Pacientes que no alcanzan respuesta completa	Cualitativa nominal	Si No	Si = 1 No = 0
Calidad del reporte de la biopsia de médula ósea	No de reportes de biopsia de medula ósea de calidad Debe contener: 1. Información clínica 2. Descripción macroscópica: características de la muestra, celularidad 3. Comportamiento hematopoyético: Descripción de las tres líneas celulares 4. Comportamiento estromal 5. Interpretación	Cualitativa nominal	Si No	Si = 1 No = 0

Pacientes con clasificación del riesgo	No de pctes con Clasificación del riesgo	Cualitativa nominal	Si No	Si = 1 No = 0
Pacientes a quienes se realizó pruebas moleculares (FISH o PCR)	Realización pruebas moleculares (FISH o PCR)	Cualitativa nominal	Si No	Si = 1 No = 0
Pacientes con estudios morfológicos, inmunotipificación y estudios genéticos.	Realización de estudios morfológicos, inmunotipificación y estudios genéticos.	Cualitativa nominal	Si No	Si = 1 No = 0

5.6. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó un proceso de recolección de datos activo, de la totalidad de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Esta información se extrajo de los registros de historia clínica encontrados en el sistema SAP. Posteriormente se llenaron los datos en sus respectivos CRD (Cuaderno de Recolección de Datos), según lo estipulado por el grupo PETHEMA. (Anexo)

6. PLAN DE ANÁLISIS

- Se recolectaron las variables en una base de datos digitada por duplicado, y se validaron electrónicamente con el paquete estadístico STATA.
- Después de depurar datos inconsistentes o duplicados, se analizaron los registros de manera anónima de la siguiente manera:
- Inicialmente se aplicó un análisis univariado para una caracterización epidemiológica, en la que se presentaron en gráficos o tablas digitales. Para las variables numéricas se usaron medidas de resumen (media y desviación estándar, o medianas y cuantiles) según su distribución y resultado de las pruebas de normalidad, e histogramas y líneas para la presentación análoga. Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias relativas y se presentarán como gráficos de barras o tortas y tablas.
- La función de sobrevida se analizó de manera bivariada mediante el método de Kaplan-meier.

7. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

RESULTADO/PRODUCTO ESPERADO	INDICADOR	BENEFICIARIOS
Aportar conocimiento sobre las características demográficas, clínicas, paraclínicas de los pacientes con diagnóstico de LMA en FOSCAL.	Generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos.	Profesionales de la salud, estudiantes en formación, comunidad científica.
Aportar conocimiento sobre diferencias de comportamiento clínico y mortalidad de acuerdo con grupos de edad de los pacientes con diagnostico con LMA en FOSCAL.	Generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos.	Profesionales de la salud, estudiantes en formación, comunidad científica.
Contribuir al proceso de formación del recurso humano a nivel profesional de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, así como bases de apoyo para la investigación en salud.	Fortalecimiento de la capacidad científica.	Profesionales en formación en salud de posgrado, estudiantes y docentes de la UNAB.
Estimular el desarrollo de nuevos trabajos sobre caracterización de neoplasias hematolinfoides diagnosticadas en FOSCAL	Apropiación social del conocimiento.	Personal en formación del área de la salud, profesionales asistenciales.

8. IMPACTOS ESPERADOS A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS

IMPACTO ESPERADO	PLAZO	INDICADOR VERIFICABLE	SUPUESTO
Profesionales de la salud realizando estudios de investigación acerca de caracterización de neoplasias hematolinfoides.	Mediano – Largo	- Nuevos artículos en bases de datos y revistas médicas. -Estadísticas de protocolos presentados a revistas científicas.	- Disponibilidad de recursos. - Compromiso de directores de proyectos de investigación.
Continuidad del registro de la caracterización de los pacientes con LMA en FOSCAL.	Mediano – Largo	- Estadísticas de protocolos presentados a revistas científicas.	- Compromiso de profesional sanitario

9. DISPOSICIONES VIGENTES

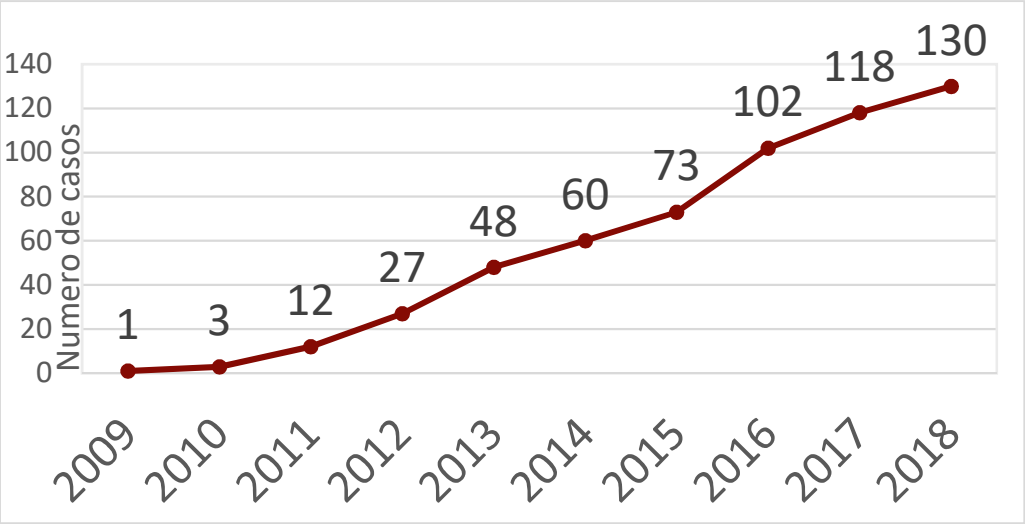
9.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue realizado dentro de las indicaciones aprobadas de acuerdo con las leyes y regulaciones aplicables locales, como son la resolución 8430 del Ministerio de salud, hoy Ministerio de salud y protección social y el decreto 2378 del mismo Ministerio. Por las características metodológicas de este estudio de tipo descriptivo fue clasificado como un estudio sin riesgo.

10. RESULTADOS

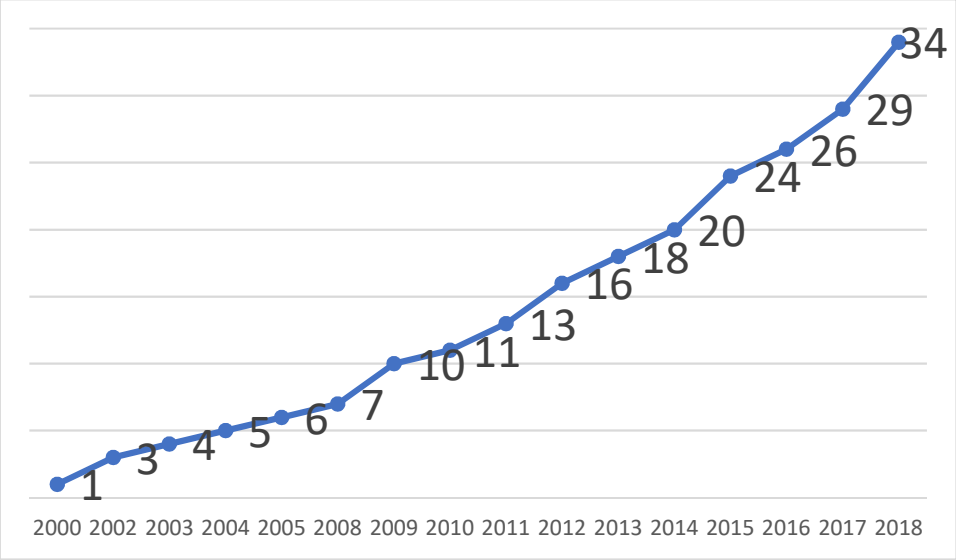
Resultados para el primer objetivo General: Registrar todos los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda en la clínica FOSCAL, Bucaramanga, Santander desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de marzo de 2018

Se inició el registro de pacientes con diagnóstico de LMA desde 2009 y se extendió hasta el 31 de diciembre de 2018, para un total en el periodo 2009-2018 de 130 pacientes (Gráfica 4);



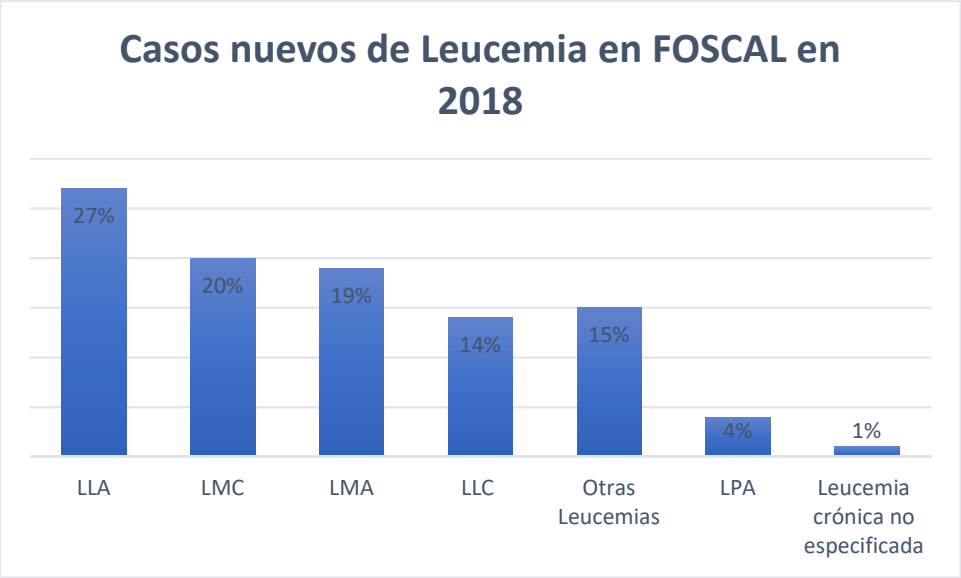
Gráfica 4: Acumulado LMA – FOSCAL

durante ese periodo se registraron 24 pacientes con diagnóstico de LPA (Gráfica 5).



Gráfica 5: Acumulado LPA – FOSCAL

Durante el año 2018 se registraron en FOSCAL 138 casos nuevos de Leucemia, ocupando el 3° lugar la Leucemia mieloide aguda con el 19% de los casos (Gráfica 6), el 4% de los casos correspondió a LPA.



Gráfica 6: Casos nuevos de Leucemia en FOSCAL en 2018 N:138

Resultados para el segundo objetivo General: Realizar un perfil epidemiológico bidireccional que recoja las características de las LMA y las prácticas habituales desde enero de 2009, registrándose los datos de las LMA y de los pacientes.

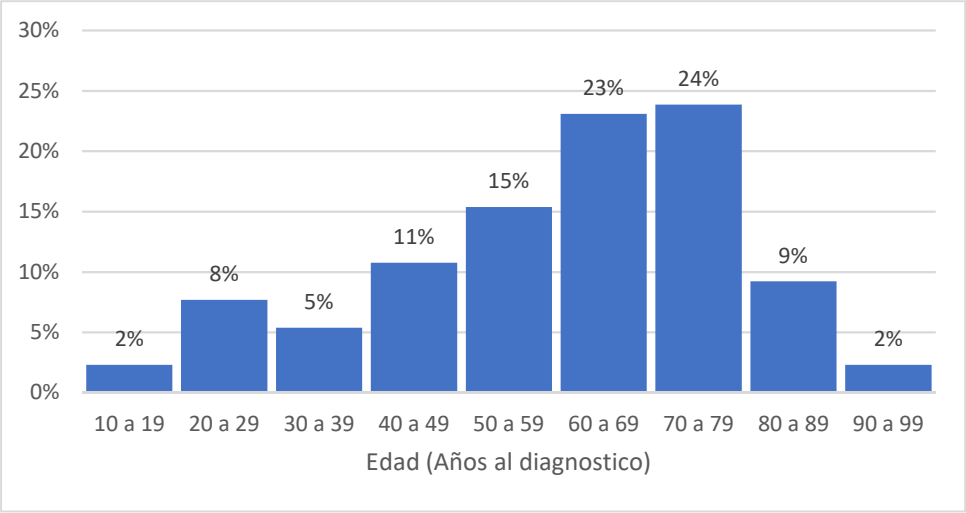
La mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años, estando el 50% de los pacientes entre 48 y 73 años, no hubo diferencia respecto al sexo, siendo el 50.8% mujeres y 49.2% hombres (Tabla 8), para una razón mujer: hombre de 1.03:1.

Tabla 8: Características Generales de la Población LMA - FOSCAL

Variable	*Frecuencia n = 130 (100%)*	*RIQ†*	*Rango*
Genero Masculino (%)	64 (49,2)		
Edad*	63	48 - 73	16 - 95
Tipo LMA (FAB)			
M0 (LMA indiferenciada)	12 (9,2 %)		
M1 (LMA con maduración mínima)	12 (9,2)		
M2 (LMA con maduración)	32 (24,7)		
M4 (Leucemia mielomonocítica aguda)	2 (1,5)		
M5 (Leucemia monocítica aguda)	12 (9,2)		
M6 (Leucemia eritroide aguda)	1 (0,8)		
M4 eos (Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia)	1 (0,8)		
Sin dato	58 (44,6)		
Hb al diagnostico *	8,3	7,4 – 9,4	3 – 14,7
Leucocitos al diagnostico*	6510	2350 – 31000	190 – 690000
Plaquetas al diagnostico*	50500	23000 – 90500	3000 – 454000
Blastos en MO*	49	28 - 64	0 - 95

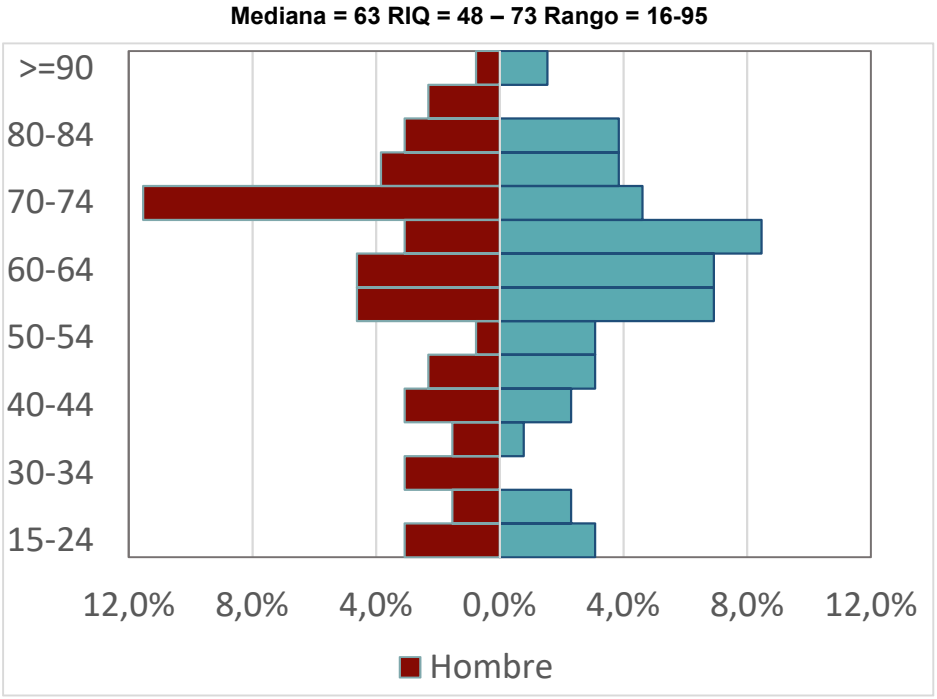
* Mediana † Rango intercuartiles

Los intervalos de edad con mayor número de pacientes corresponden al intervalo de 70 a 79 años con el 24% de los casos seguida por el intervalo de 60 a 69 años con el 23%. (Gráfica 7)



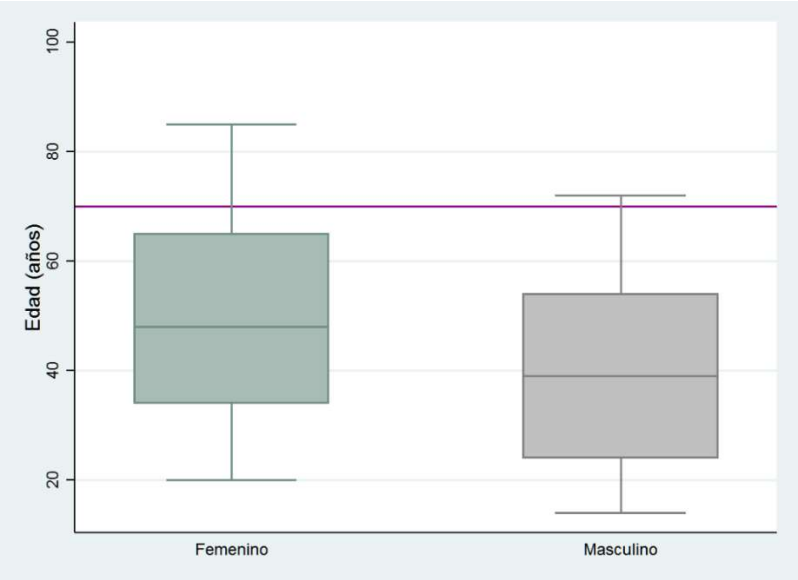
Gráfica 7: Distribución de la edad LMA – FOSCAL

La edad al diagnóstico de LMA es mayor en hombres que en mujeres, teniendo el rango de edad al diagnóstico más frecuente en hombres el correspondiente a 70 a 74 años y para mujeres el correspondiente a 65 a 69 años seguido de cerca por el rango 55 a 60 y 60 a 65 años (Gráfica 8).



Grafica 8: Pacientes según género y rango de edad LMA – FOSCAL

En los pacientes con diagnóstico de LPA la mediana de edad al diagnóstico en mujeres es de 45 años y de 39 años para hombres (Gráfica 9).



Gráfica 9: Distribución de la edad por sexo SERIE LPA - FOSCAL

De acuerdo con la clasificación FAB el tipo más frecuente de LMA, fue el M2 (LMA con maduración) con el 24% de los casos, seguida por los tipos M0 (LMA indiferenciada) y M5 (LMA monocítica aguda) con el 9.2% de los casos cada una. Respecto a los conteos hematológicos periféricos para LMA la mediana del nivel de hemoglobina fue 8.3 gr/dL, la mediana de conteo plaquetario fue de 50.500/ mm3 y la de leucocitos fue de 6510/mm3; al realizarse estudio de médula ósea la mediana del porcentaje de blastos fue del 49%. (Tabla 8), en los pacientes con LPA se encontró una mediana de valor de Hemoglobina de 8.9 gr/dL, mediana de conteo de plaquetas de 20.000, en el conteo de blastos en médula ósea se observó una mediana de 90% (Tabla 9).

Tabla 9: Paraclínicos SERIE LPA - FOSCAL

MARCADOR	MEDIA	MEDIANA	RIQ		RANGO	
Hemoglobina	8,7	8,9	6,7	10,9	4,1	12,8
Leucocitos	35,9	12,1	2,3	37,7	0,64	260
Neutrofilos	17,0	10	3	23	0	63
Plaquetas	79,4	20	12	62	3	950
Blastos en SP	31,4	20,5	14	50	0	95
Blastos en MO	80,1	90	77	95	14	96

Resultados para el tercer objetivo General: Medir los indicadores de calidad para la atención de Leucemia mieloide aguda en nuestra institución.

La mediana de tiempo en días de inicio de síntomas en pacientes con LMA, referido por los pacientes, a la consulta fue de 25 días, el 50% de los pacientes estuvieron entre 8 y 45 días de síntomas, en el 11% de los pacientes no fue posible determinar el tiempo de síntomas (Tabla 10).

Tabla 10: Tiempo de inicio de síntomas a consulta en pacientes con LMA

Tiempo en días de síntomas a la consulta				
Mediana	RIQ	mínimo	Máximo	No determinado
25	8 - 45	0	123	11%

En pacientes con LPA la mediana de tiempo en días de inicio de síntomas en pacientes fue de 15 días (Tabla 11).

Tabla 11: Tiempo de inicio de síntomas a consulta en pacientes con LPA

Mediana	RIQ	mínimo	Máximo
15	8 - 46	0	100

La mediana en pacientes con LMA de tiempo de consulta al diagnóstico fue de 3 días, el 50% de los pacientes estuvieron entre 2 y 7 días, en el 9% de los pacientes no fue posible determinar este tiempo (Tabla 12).

Tabla 12: Tiempo de consulta al diagnóstico en pacientes con LMA

Tiempo en días de consulta al diagnóstico				
Mediana	RIQ	mínimo	Máximo	No determinado
3	2 - 7	0	19	9%

En pacientes con LPA la mediana en pacientes de tiempo de consulta al diagnóstico fue de 2 días, el 50% de los pacientes estuvieron entre 1 y 5 días, (Tabla 13).

Tabla 13: Tiempo de consulta al diagnóstico en pacientes con LPA

Mediana	RIQ	mínimo	Máximo
2	1 - 5	0	16

En pacientes con LMA la mediana de tiempo en días desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 6 días, el 50% de los pacientes estuvieron entre 3 y 8 días (Tabla 14).

Tabla 14: Tiempo de diagnóstico a inicio de tratamiento en pacientes con LMA

Tiempo en días diagnóstico a inicio de tratamiento			
Mediana	RIQ	mínimo	Máximo
6	3 - 8	0	74

En pacientes con LPA la mediana de tiempo del diagnóstico al inicio de tratamiento fue 0 días, con un rango intercuartiles de 0 a 2,5 días. (Tabla 15).

Tabla 15: Tiempo de diagnóstico a inicio de tratamiento en pacientes con LPA

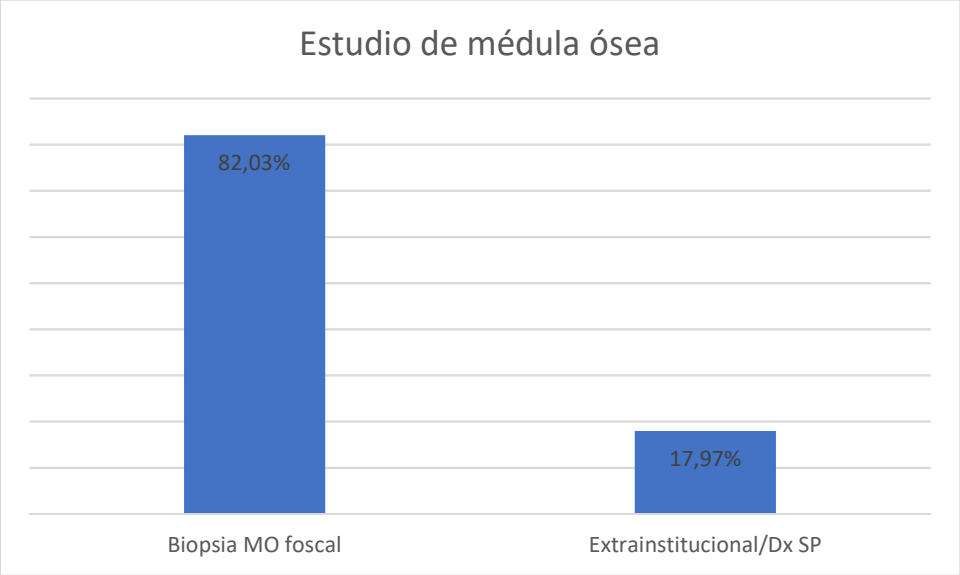
Tiempo en días diagnóstico a inicio de tratamiento			
Mediana	RIQ	mínimo	Máximo
0	0 – 2,5	0	9

La mediana de tiempo en días desde el inicio del tratamiento al trasplante fue de 215 días, el 50% de los pacientes estuvieron entre 183 y 236 días (Tabla 13).

Tabla 16: Tiempo de inicio de tratamiento al trasplante en pacientes con LMA

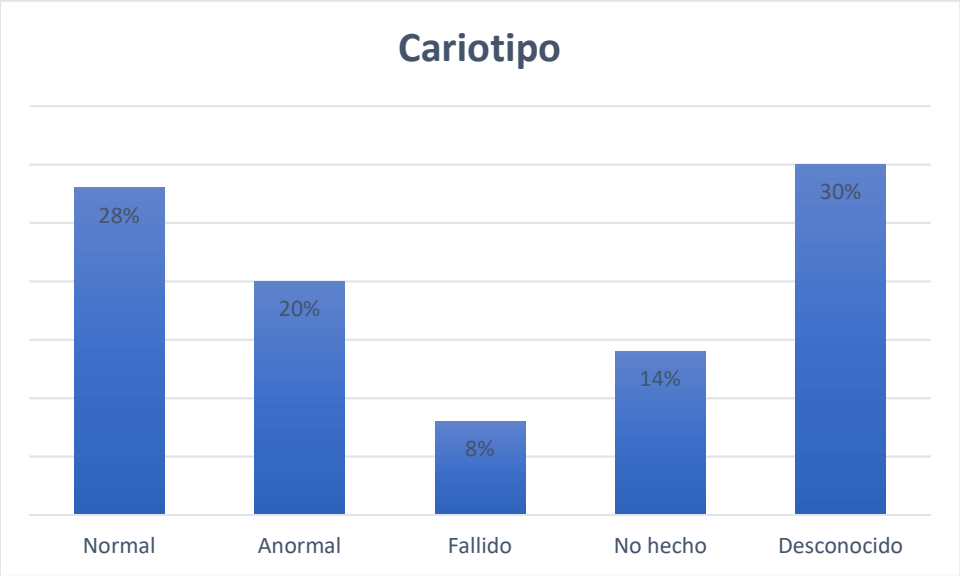
Tiempo en días de inicio de tratamiento a trasplante			
Mediana	RIQ	mínimo	Máximo
215	183 - 236	140	280

En el 82.03% de los pacientes se realizó estudió de médula ósea en FOSCAL, cumpliendo los criterios de calidad del reporte de la biopsia de médula ósea, el 17.97% de los pacientes tenían estudio de médula ósea extrainstitucional b previo a su ingreso o no se realizó dado que el diagnóstico fue hecho en sangre periférica (Gráfica 10).



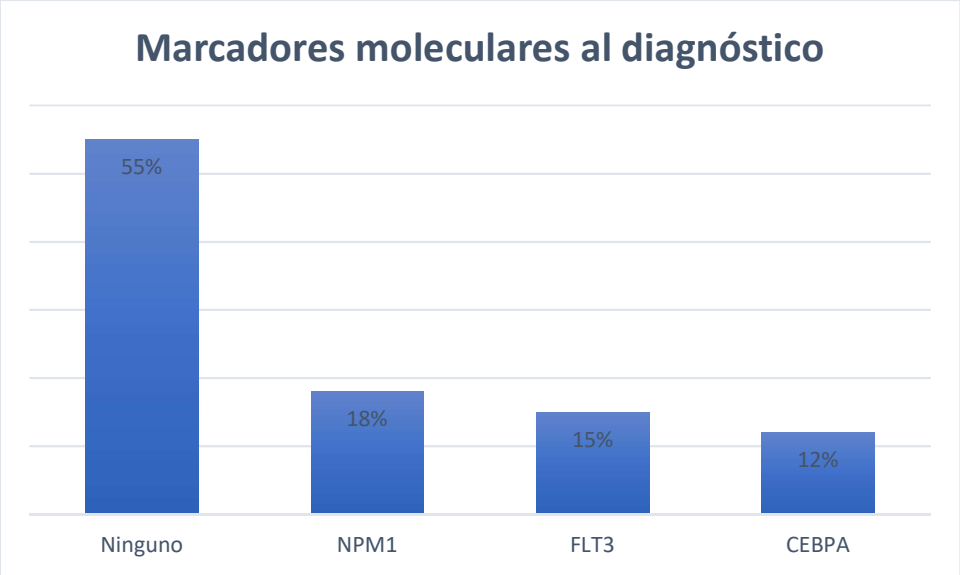
Gráfica 10: Estudio de médula ósea en FOSCAL en pacientes con LMA

El 20% de los pacientes tuvieron cariotipo anormal, el 28% cariotipo normal, en el 8% no se obtuvo crecimiento de metafases por lo que la lectura fue reportada como fallida (Gráfica 11).



Gráfica 11: Realización de cariotipo en FOSCAL en pacientes con LMA

La realización de marcadores moleculares en el total de los pacientes fue del 12% de CEBPA, 18% de NPM1 y 15% de FLT3 y está ausente en el 55% (Gráfica 12), sin embargo, cuando se evaluó la realización de estos marcadores



Gráfica 12: Marcadores moleculares al diagnóstico

por año, encontramos que respecto a CEBPA en los primero 4 años de registro en el 100% de los pacientes no fue realizado, con un aumento progresivo en la

realización de determinación en los últimos 4 años, llegando en 2018 a más de un 50% (Tabla 17), el resultado de las determinaciones realizadas fue negativo.

Tabla 17: Número y porcentaje de pacientes con estudio CEBPA

Año	Negativo	Positivo	No realizado	Pendiente
2009	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
2010	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
2011	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)	0 (0%)
2012	0 (0%)	0 (0%)	15 (100%)	0 (0%)
2013	1 (4.76%)	1 (4.76%)	19 (90.48%)	0 (0%)
2014	0 (0%)	0 (0%)	12 (100%)	0 (0%)
2015	1 (7.69%)	1 (7.69%)	11 (84.62%)	0 (0%)
2016	1 (3.45%)	0 (0%)	28 (96.55%)	0 (0%)
2017	3 (20.00%)	0 (0%)	12 (80.00%)	0 (0%)
2018	5 (45.45%)	0 (0%)	5 (45.45%)	1 (9.10%)

En la realización de NPM1 (Tabla 18) y de FLT3 (Tabla 19) se observó el mismo patrón, en el cual durante los primeros años de registro no se tuvo realización de estos marcadores moleculares y en los últimos 4 años hubo aumento llegando en 2018 a más del 50%.

Tabla 18: Número y porcentaje de pacientes con estudio NPM1

Año	Negativo	Positivo	No realizado
2009	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
2010	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
2011	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)
2012	0 (0%)	0 (0%)	15 (100%)
2013	1 (4.76%)	1 (4.76%)	19 (90.48%)
2014	3 (25.00%)	0 (0%)	9 (75.00%)
2015	0 (0%)	2 (15.38%)	11 (84.62%)
2016	1 (3.45%)	6 (20.68%)	22 (75.87%)
2017	0 (0%)	3 (20.00%)	12 (80.00%)
2018	1 (9.09%)	5 (45.45%)	5 (45.46%)

El resultado positivo de NPM1 fue más frecuentes que el resultado negativo, llegando en 2018 al 83% de las determinaciones realizadas (Tabla 18); en FLT3

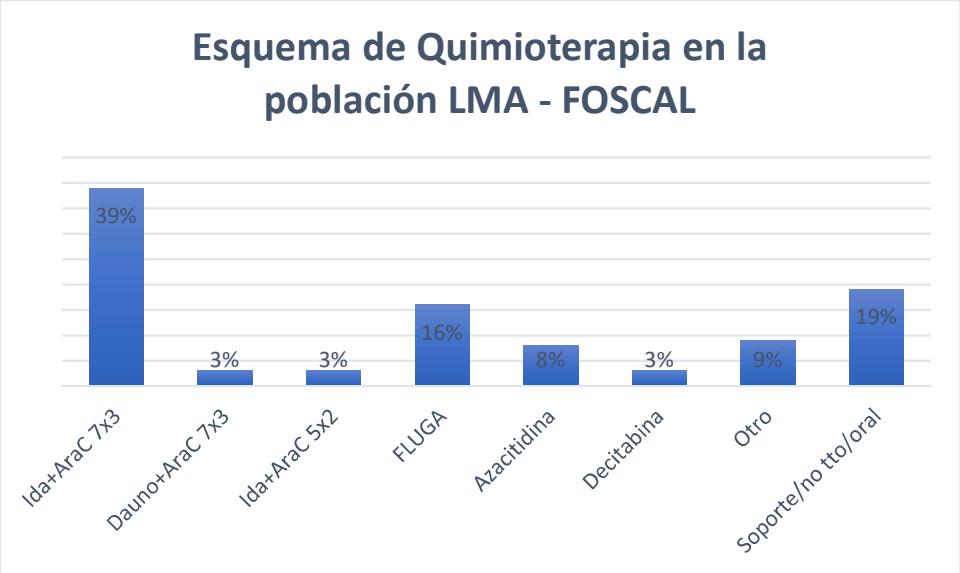
no se obtuvo positividad, siendo el 100% de las mediciones realizadas negativa (Tabla 19).

Tabla 19: Número y porcentaje de pacientes con estudio FLT3

Año	Negativo	Positivo	No realizado
2009	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
2010	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
2011	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)
2012	0 (0%)	0 (0%)	15 (100%)
2013	1 (4.76%)	0 (0%)	20 (95.24%)
2014	0 (0%)	0 (0%)	11 (100%)
2015	2 (15.38%)	0 (0%)	11 (84.62%)
2016	6 (20.69%)	0 (0%)	23 (79.31%)
2017	4 (26.67%)	0 (0%)	11 (73.33%)
2018	6 (54.55%)	0 (0%)	5 (45.45%)

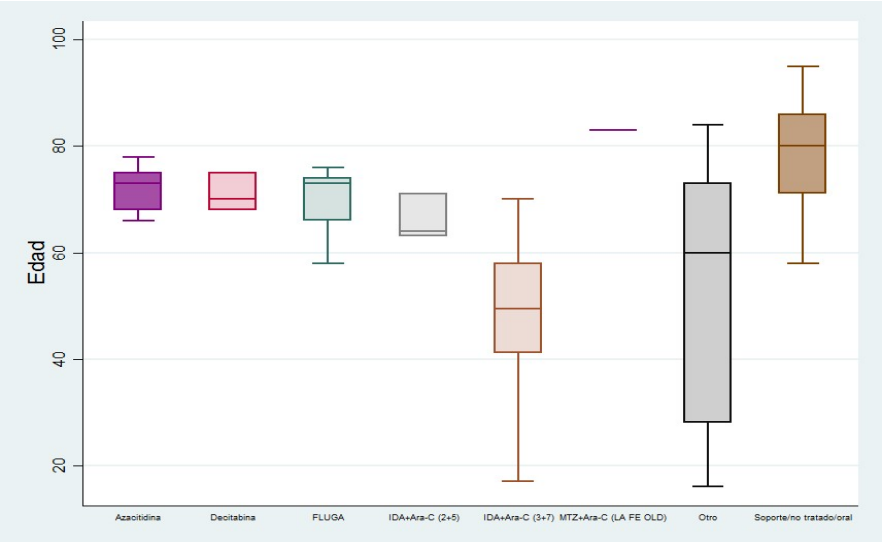
Resultados para el primer objetivo específico: Evaluar los patrones de tratamiento del paciente con leucemia mieloide aguda en FOSCAL.

El 42% de los pacientes recibieron manejo intensivo con Antraciclina (Idarrubicina o Daunorrubicina) + Ara-C en esquema 7x3, el 16% recibieron manejo con esquema FLUGA, el 19% de los pacientes manejo de soporte, no fueron tratados o recibieron manejo oral y el 8% recibieron manejo con Azacitidina (Gráfica 13).



Gráfica 13: Esquema de Quimioterapia en la población LMA - FOSCAL

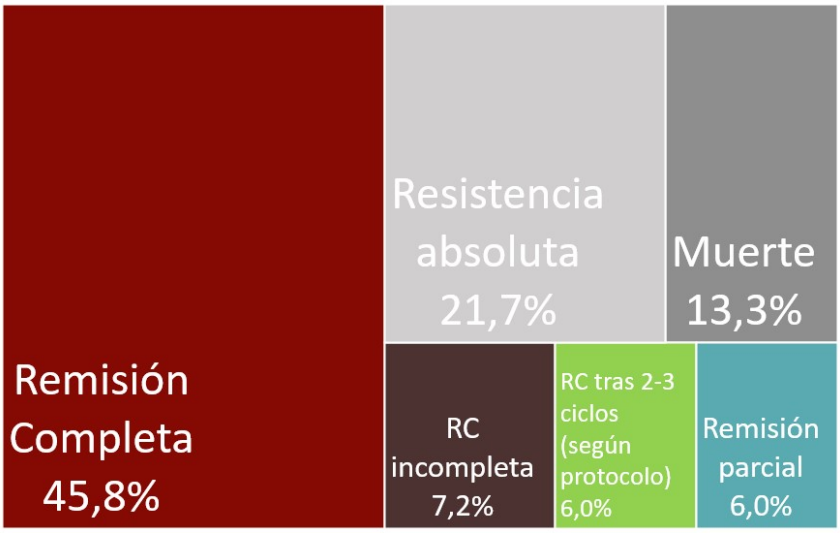
La mediana de edad de los pacientes que recibieron esquema 7+3 fue de 50 años, los pacientes que recibieron manejo con Azacitina, Decitabina y FLUGA la mediana de edad fue más de 65 años en los tres grupos, los pacientes que recibiendo manejo oral o manejo soporte tuvieron mediana de edad de 80 años (Gráfica 14).



Gráfica 14: Edad por Tipo de Tratamiento LMA – FOSCAL

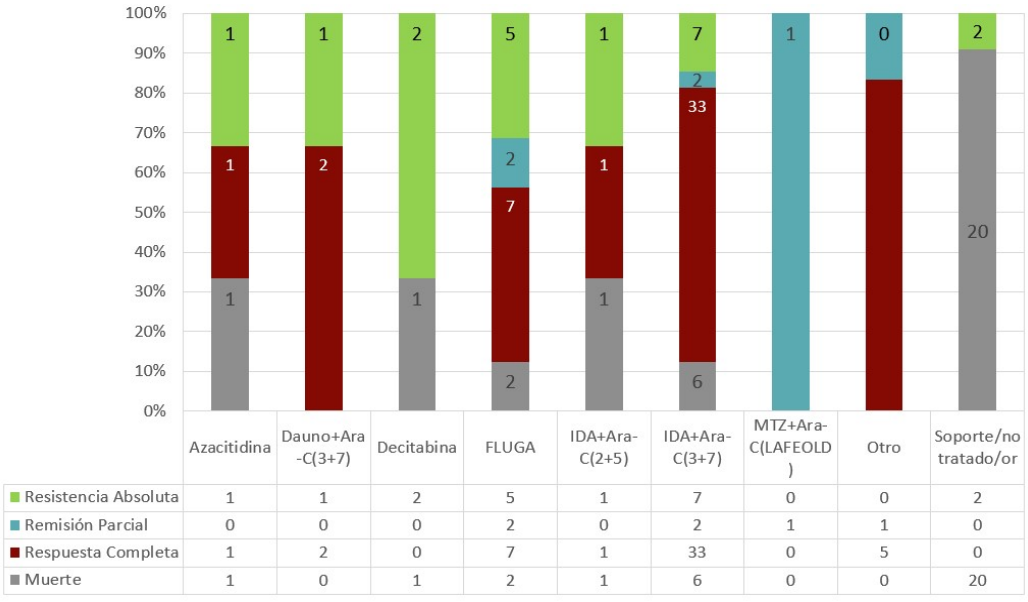
Resultados para el segundo objetivo específico: Realizar seguimiento continuo y sistemático de los casos de leucemia mieloide aguda.

De los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción el 45% lograron remisión completa con el primer ciclo de quimioterapia, el 7.2% logró RC con respuesta hematológica incompleta, el 6% tuvo remisión parcial y en el 35% hubo falla al tratamiento ya fuese por enfermedad refractaria (21.7%) o por muerte (13.3%). (Gráfica 15).



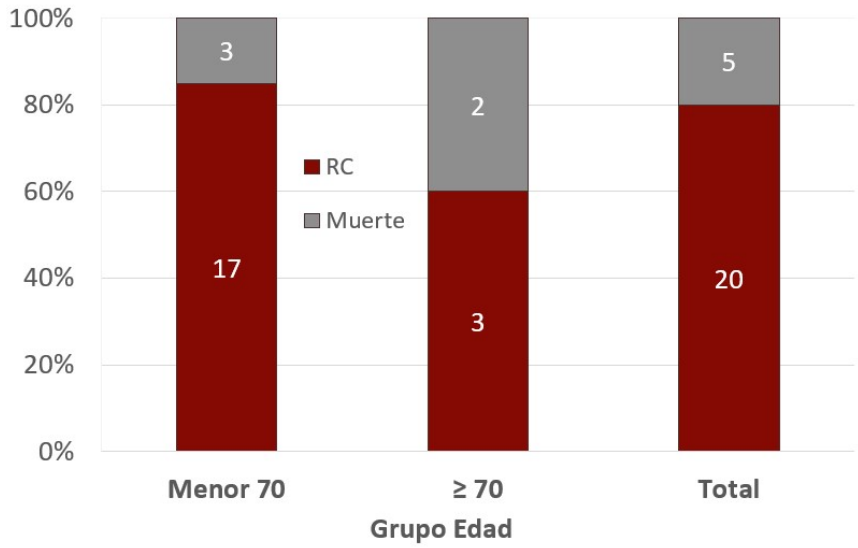
Gráfica 15: Respuesta a la Inducción LMA - FOSCAL

La mayoría de los pacientes que lograron respuesta completa estuvieron en el grupo que recibió manejo con Idarrubicina + AraC 7+3, el mayor número de muertes se presentó en el grupo de manejo de soporte/manejo oral/no tratado (Gráfica 16).



Gráfica 16 **Respuesta Global Inducción por tipo de tratamiento administrado LMA - FOSCAL**

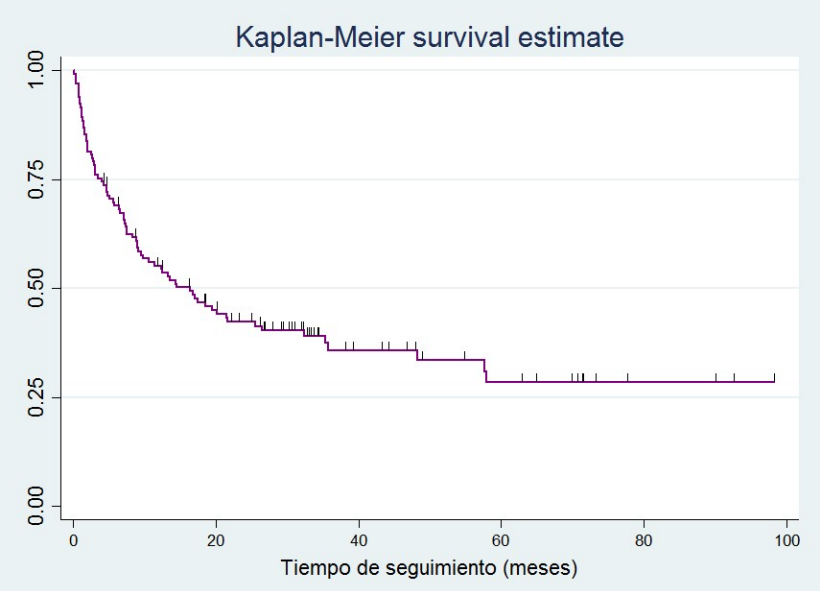
En pacientes con LPA en 85% de los pacientes de menores de 70 años lograron respuesta completa, en mayores de 70 años el 60% lograron respuesta completa (Gráfica 17).



Gráfica 17: Respuesta a la inducción según grupo de edad SERIE LPA – FOSCAL

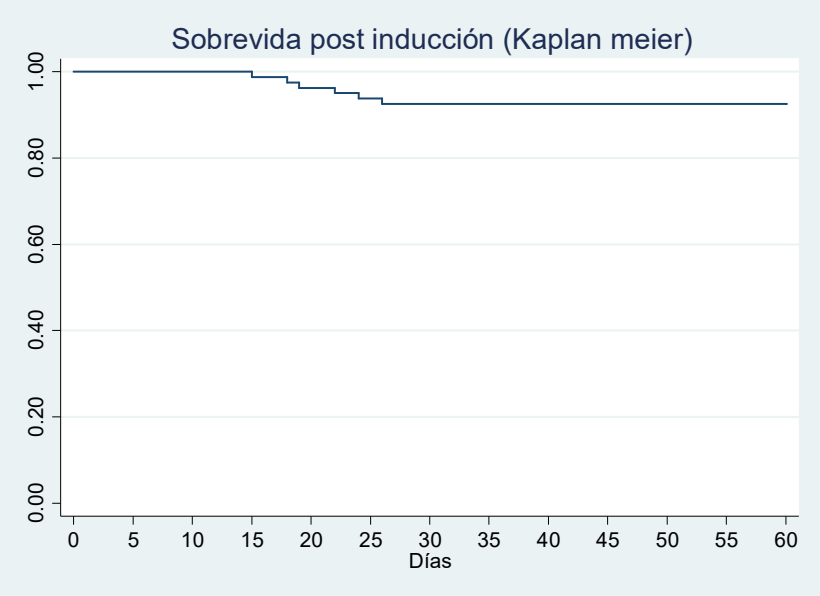
Resultados para el tercero objetivo específico: Estimar la sobrevida global, y mortalidad atribuible al tratamiento de los pacientes de 18 años o más con LMA tratados en la clínica FOSCAL, Santander, Bucaramanga

La supervivencia global a 100 meses de seguimiento fue del 26%, observándose un importante pico de mortalidad durante los primeros 10 meses (Gráfica 18).



Gráfica 18: Supervivencia Global LMA – FOSCAL 2009-2019

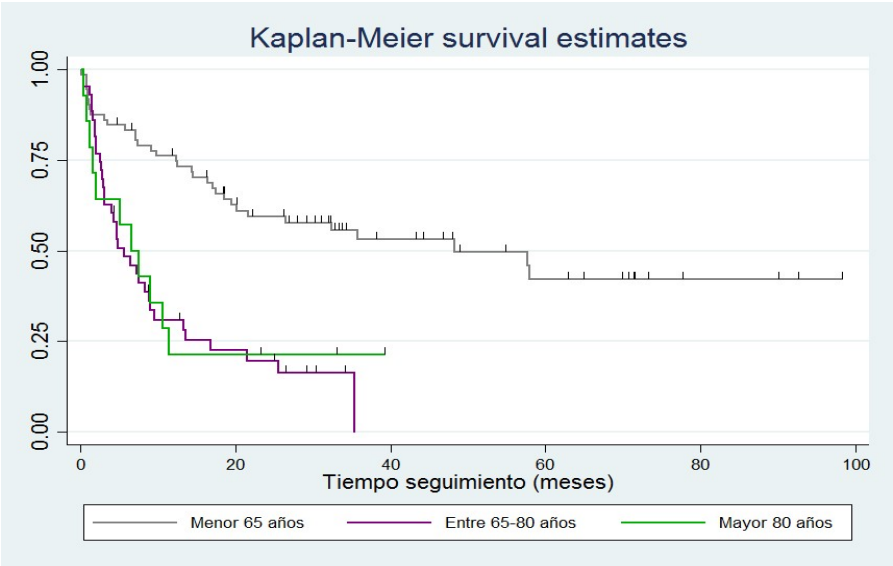
La sobrevida pos tinducción fue del 96%, presentándose los casos de mortalidad entre el día 15 y el día 20 posterior a inicio del ciclo de inducción (Gráfica 19).



Gráfica 19: Sobrevida posinducción LMA – FOSCAL 2009-2019

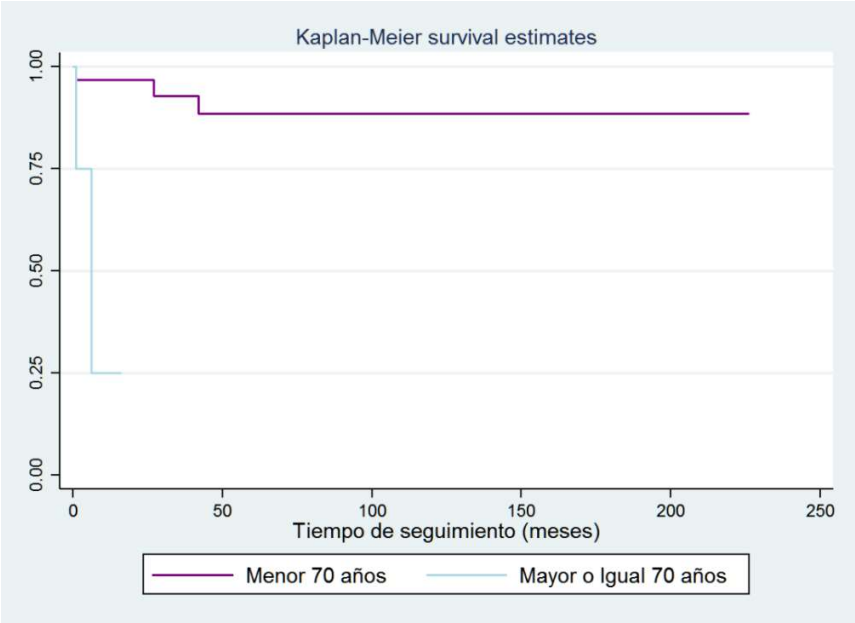
Resultados para el cuarto objetivo específico: Correlacionar características clínico-biológicas con la respuesta y evolución de los pacientes.

Al evaluar la supervivencia de acuerdo con la edad se observó significativa mayor supervivencia en los pacientes menores de 65 años y sin encontrarse diferencia entre el rango de 65 a 80 años y mayores de 80 años, adicionalmente en estos dos grupos se observa un importante descenso en la supervivencia en los primeros 10 meses posterior al diagnóstico (Gráfica 20).



Gráfica 20: Supervivencia Global por edad LMA – FOSCAL

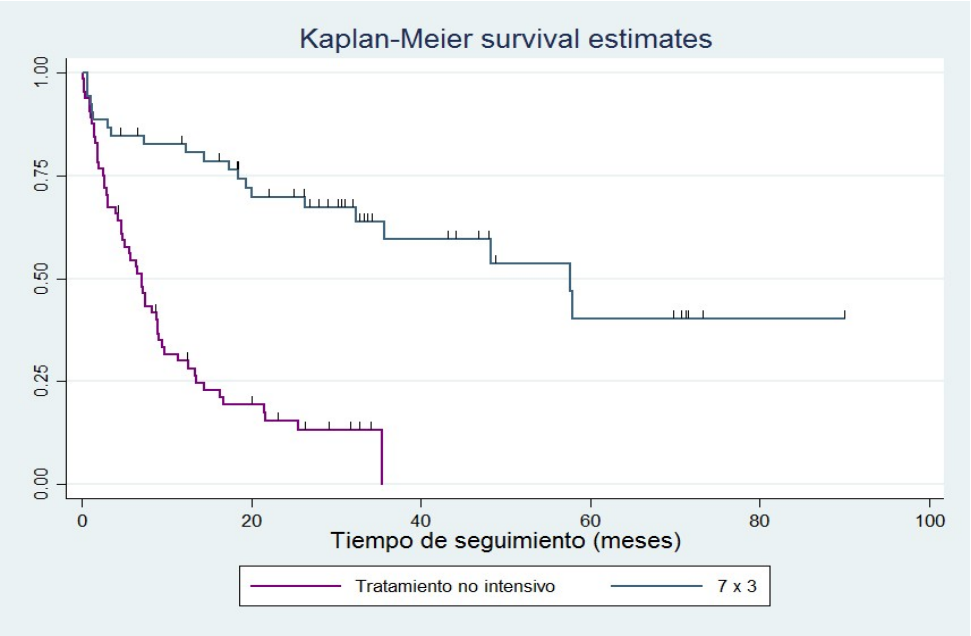
La supervivencia en pacientes con LPA (Gráfica 21) fue del 87% al final del seguimiento en pacientes menores de 70 años.



Gráfica 21: Supervivencia Global por grupo de edad SERIE LPA - FOSCAL

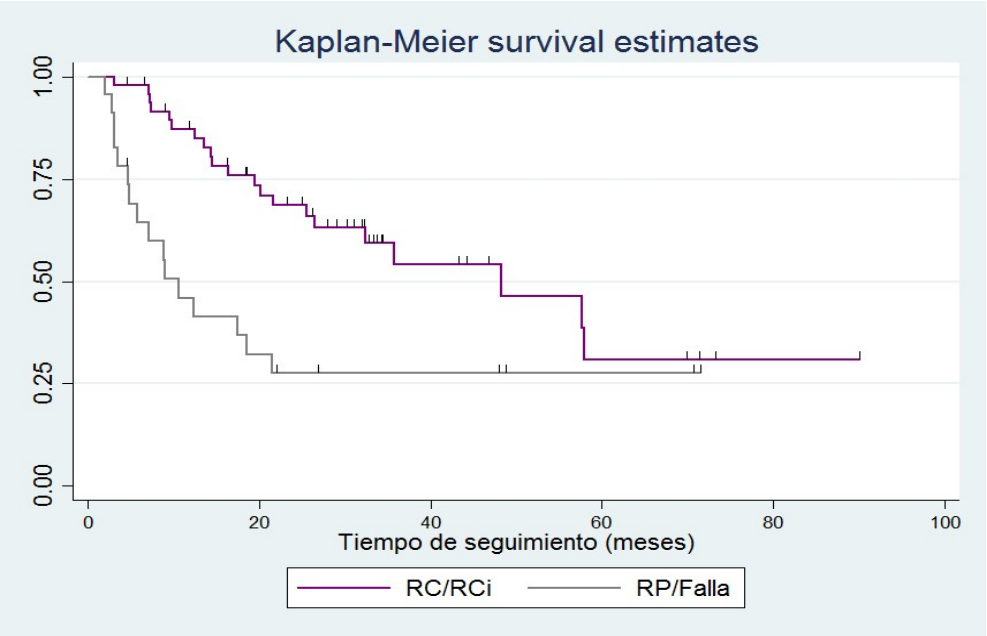
Resultados para el quinto objetivo específico: Identificar y corroborar los factores de riesgo para la evolución de la enfermedad.

Respecto a la supervivencia de acuerdo con el tipo de tratamiento se puede observar como las curvas se separan de forma significativa luego del 2 mes con una mayor supervivencia en el grupo tratamiento intensivo siendo a los 35 meses de seguimiento del 60% en el grupo de manejo intensivo y de 0% en el grupo de manejo no intensivo (Gráfica 22).



Gráfica 22: Supervivencia Global por tipo de tratamiento LMA – FOSCAL

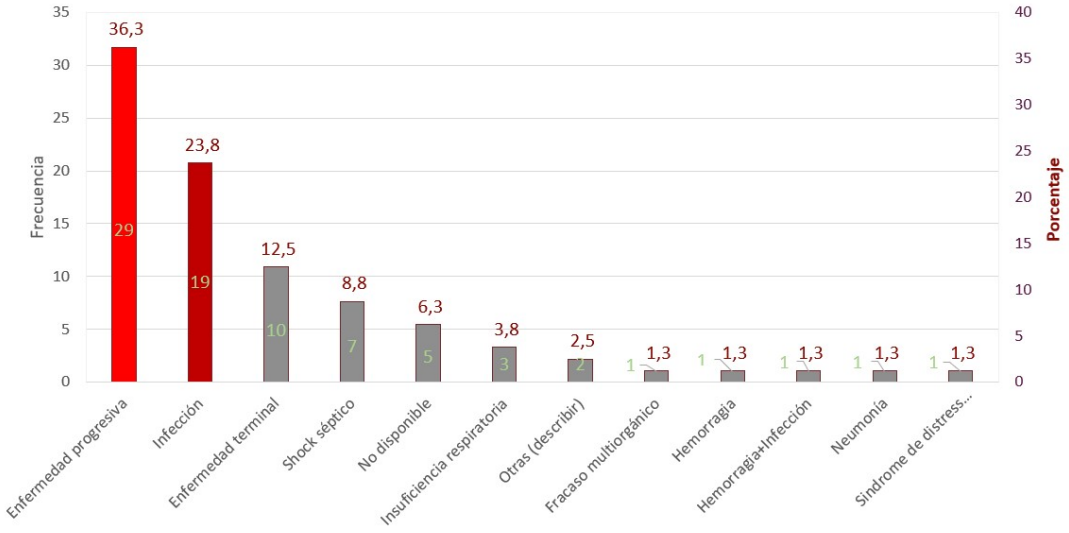
La supervivencia por respuesta a la inducción a 20 meses de seguimiento fue del 70% en el grupo de RC/RCi y el 26% en el grupo de RP/Falla; a 80 meses de seguimiento la supervivencia en grupo del grupo RC/RCi cayó al 28% y en el grupo de RP/Falla se mantuvo en 26% (Gráfica 23).



Gráfica 23: Supervivencia Global por respuesta A la inducción LMA - FOSCAL

Dentro de las causas de mortalidad en primer lugar lo ocupa la progresión de la enfermedad con un 36.3%, seguido de cerca por los procesos infecciosos con el 33.9% representados en la gráfica 17, por proceso infecciosos de foco no

determinado con el 23.8%, choque séptico con el 8.8% y neumonía con el 1.3%. (Gráfica 24)



Gráfica 24: Causas de muerte LMA – FOSCAL

11. DISCUSIÓN

Desde el inicio del registro de pacientes con LMA y LPA en FOSCAL en 2009 hasta diciembre 31 de 2018, se registraron 130 pacientes con LMA y 24 pacientes con LPA; durante el año 2018 se registraron en FOSCAL 138 casos nuevos de Leucemia, la LMA ocupó el 3° lugar en los casos totales y el segundo lugar en los casos de leucemia aguda, lo cual difiere a los informes del American Cancer Society y de otros registros internacionales en la cual la LMA es la Leucemia aguda más frecuente[4-8], sin embargo es el mismo patrón observado en Colombia, dado que de acuerdo a la cuenta de alto costo de Colombia la leucemia aguda más frecuentes en la LLA[9].

Respecto al sexo, no se entraron diferencias, el 50.8% de los pacientes fueron mujeres y el 49.2% hombres, con una razón mujer:hombre de 1.03:1, lo cual no difiere de las estadísticas colombianas que informan una razón 1.13:1[9]. En cuanto a la distribución de LMA según la edad, la mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años, el 62% de los 130 pacientes están entre 50-79 años; en la distribución de LMA según edad y sexo se observó en hombres un pico

importante en el rango de edad de 70 a 74 años, llegando casi al 12% de los hombres con LMA, mientras que los demás rangos de edad llegaron máximo hasta el 5%; en mujeres no se observó ese comportamiento, encontrándose edades menores al diagnóstico, con porcentajes similares entre los rangos de edad de 55 a 59 años, 60 a 64 años y 65 a 69 años; estos datos difieren de los datos globales de LMA en Colombia en los cuales se observa mayor cantidad de pacientes con menor edad al diagnóstico[9]. En pacientes con diagnóstico de LPA se observaron edades menores al diagnóstico respecto a LMA, tanto en mujeres como en hombres, con mediana de edad de 45 y 39 años, con RIQ de 35 a 65 años y 25 y 5 años en mujeres y hombres respectivamente.

Del total de pacientes registrados, sumando LMA y LPA, respecto a la clasificación FAB el primer lugar lo ocupa la LMA tipo M2 con el 20% (n 32) de los casos, el segundo lugar lo ocupa la LPA (M3) con el 15% (n 24) de los casos, el tercer y cuarto lugar se ubican el tipo M0 y M5 con el 7.8% (n 12).

Respecto a los conteos hematológicos periféricos y conteo de blastos al momento del diagnóstico, se observaron similitudes entre pacientes con LMA y LPA, como la existencia de anemia moderada, con mediana de nivel de 8.3 gr/dL (RIQ 7.4-9.4) en LMA y 8.9 gr/dL (RIQ 6.7 – 10.9) en LPA y en el conteo de leucocitos con mediana de 6510/mm^3 (RIQ 2350 - 31000) en LMA y 10000/mm^3 (RIQ 3000 - 23000) en LPA; en diferencias se observó mayor conteo plaquetario en pacientes con LMA con mediana de 50500/mm^3 (RIQ 23000- 90500) respecto a LPA con mediana de 20000/mm^3 (RIQ 12000 - 62000), y un menor porcentaje de blastos en médula ósea, con mediana de 49% en LMA y 90% en LPA.

Respecto a los indicadores de calidad planteados por el fondo colombiano de enfermedades de alto costo, que propone un tiempo de consulta al diagnóstico y del diagnóstico al tratamiento de 5 días[16], encontramos para el tiempo de consulta al diagnóstico en pacientes con LMA una mediana de 3 días (RIQ 1 - 5), sin poderse determinar este tiempo en el 9% de los pacientes esto debido a que al momento de su ingreso a FOSCAL el diagnóstico ya había sido realizado extra institucional y sin conocerse datos tiempo entre consulta y diagnóstico, en pacientes con LPA la mediana fue de 2 días (RIQ 1 - 5); la mediana de tiempo del diagnóstico al inicio de tratamiento fue de 6 días (RIQ 3 - 8) en LMA y de 0

días (RIQ 0 – 2,5) en LPA; adicionalmente se observó un mayor tiempo de síntomas a la consulta en pacientes con LMA, mediana de 25 días (RIQ 8 - 45) respecto a pacientes con LPA, mediana de 15 días (RIQ 8 - 46). En los pacientes que se llevaron a trasplante de médula ósea la mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento al trasplante fue de 215 días (RIQ 183 - 236), este parámetro está por definir por parte del fondo colombiano de enfermedades de alto costo y el ministerio de salud.

Otro de los parámetros planteados como indicadores de calidad es la realización de estudios de médula ósea, inmunotipificación y cariotipo en los pacientes con diagnóstico de LMA[16] cuya indicación es que estén en más del 70% de los pacientes, el 82% de los pacientes cumplió el criterio de calidad del reporte de biopsia de médula ósea, en 18% restante el estudio de médula ósea diagnóstico se realizó extrainstucional sin poder determinarse criterios de calidad del informe o no realizó debido a que el estado clínico del paciente no lo permitió y el diagnóstico se realizó en muestra de sangre periférica. En todos los pacientes se realizó inmunotipificación por citometría de flujo, en médula ósea, incluyendo los diagnósticos extrainstitucionales o en sangre periférica en los pacientes que no se pudo realizar estudio de MO; el cariotipo fue solicitado en el 86% de los pacientes, en el 14% de los pacientes no fue realizado, el 20% mostró anormalidades, el 28% fue normal y en el 8% fue fallido la lectura dado no crecimiento de metafases.

Del total de los pacientes con diagnóstico de LMA en el 55% no se realizaron estudios moleculares (CEBPA, MPM1 y FLT3), sin embargo, al evaluar año a año se observó un aumento progresivo en a la cantidad de estudios moleculares realizados, en los primeros años 4 años de registro el 100% de los pacientes no tuvieron estudios moleculares, posteriormente hubo un aumento creciente en el porcentaje de pacientes con estudios moleculares, llegando en el 2018 a un 55% de pacientes con estudio CEBPA y NPM1 y un 54% con estudio FLT3; se plantean múltiples razones para no haberse realizado estudios moleculares, como la no solicitud del estudio, las barreras administrativas para la autorización de los estudios por parte de las EPSs y en los primeros años del registro los pocos laboratorios clínicos en Colombia con la capacidad de realización de estas pruebas. La realización de estudios moleculares permite realizar estratificación

de riesgo[5,10], en el presente registro de los estudios moleculares realizados el más frecuentemente hallado como positivo fue NPM1 con 83% de positividad de los estudios realizados en 2018, en todos los estudios realizados de FLT3 el resultado fue negativo, por lo que se acuerdo la clasificación de riesgo de Leujemia.net[5,10] estos pacientes fueron de riesgo favorable.

En cuanto al tipo de tratamiento el más frecuentemente utilizado fue el esquema 7+3 (Antraciclina + AraC) con el 42%, el 16% de los pacientes recibió manejo con esquema FLUGA, el 12% recibió manejo con Azacitidina o Decitabina, 8% y 3% respectivamente al no considerarse candidatos para quimioterapia intensiva y el 19% recibió manejo de soporte, manejo oral o no fue tratado, dado que no aceptaron manejo o se consideró pudieren tolerar ninguna terapia anti leucémica por existencia de comorbolidades o estado funcional; en la distribución de edad por esquema de manejo recibido se observó mediana de edad de 50 años en los pacientes del esquema 7+3 (Antraciclina + AraC), con medianas de edad mayores en los pacientes que recibieron Azacitidina, Decitabina y FLUGA, con 75 años, 70 años y 75 años respectivamente; en los pacientes que recibieron manejo de soporte, manejo oral o no fueron tratados la mediana de edad fue de 80 años.

Respecto al a respuesta al manejo el 45.8% de los pacientes lograron remisión completa, el 7.2% logró RC con respuesta hematológica incompleta, el 6.0% requirió 2 o 3 ciclos de tratamiento de inducción para logar remisión completa, el 6% logró remisión parcial y el 21.7% de los pacientes presentaron resistencia absoluta; la distribución de la respuesta de acuerdo con el tipo de tratamiento mostró que el grupo con mayor porcentaje de respuesta completa fue el grupo 7+3 (Antraciclina + AraC) con 68.6%, seguido por el grupo de pacientes que recibieron FLUGA con un 43.7% de respuesta completa; en los pacientes con LPA en el 80% se logró respuesta completa, la distribución de respuesta de acuerdo a la edad se observó un 85% de respuesta completa en menores de 70 años y del 60% en pacientes mayores de 70 años.

La sobrevida global de los pacientes con LMA fue a 10 meses de 58% a 20 meses de 46% a 40 meses de 35% a 60 meses de 26% y a 96 meses de 26%, observándose una caída importante en la sobrevida en los primeros 10 meses del 42% con una posterior estabilización después de los 20 meses y

manteniéndose sin variación luego de los 60 meses.

La sobrevida post inducción fue del 96%, presentándose los casos de mortalidades entren el día 15 y el día 30 de iniciado el tratamiento de inducción, la causa de estos eventos de mortalidad fue en 11% por progresión de enfermedad y en 89% por procesos infecciosos, correspondiendo el 62% de estas infecciones a proceso neumónicos. La sobrevida global por edad en pacientes con LMA muestra una significativa mayor supervivencia en pacientes menores de 65 años, siendo para menores de 65 años a 10 meses del 75% y para mayores de 65 años del 30%, a 40 meses de seguimiento la sobrevida para mayores de 65 años fue de 0% mientras que para menores de 65 años fue del 55%, no se observó diferencia en la supervivencia entre pacientes con edades entre 65 y 80 años y mayores de 80 años.

En pacientes con LPA la supervivencia global por edad, en menores de 70 años fue de 95% a 10 meses de seguimiento y del 87% a 100 meses de seguimiento manteniéndose sin cambios desde los 40 meses de seguimiento, en pacientes mayores de 70 años fue significativamente menor con 25% a los 10 meses de seguimiento; la sobrevida en pacientes mayores es similar a la referida por Bodd y colaboradores y por Dombret y colaboradores[19,20].

En las curvas de sobrevida global respeto al tipo de tratamiento recibido, intensivo vs 7+3, se observó una supervivencia a 20 meses de seguimiento en el grupo 7+3 de 70% mientras que en el grupo de tratamiento no intensivo fue de 20%, descendiendo a 0% a 36 meses, la sobrevida a 100 meses de seguimiento en el grupo de tratamiento 7 + 3 fue del 45%. La sobrevida por respuesta a la inducción, RC/RCi vs RP/Falla, a 20 meses de seguimiento fue del 70% en el grupo de RC/RCi y el 26% en el grupo de RP/Falla observándose una importante caída de la supervivencia en los primeros meses de seguimiento en el gripo de RP/falla, sin embargo, a 80 meses de seguimiento la supervivencia en grupo del grupo RC/RCi cayó al 28% y en el grupo de RP/Falla se mantuvo en 26%, está similitud en la supervivencia de los dos grupos puede estar explicada por el tratamiento post inducción recibida por los pacientes del grupo de RP/Falla, incluyendo realización de trasplante de médula ósea, se requieren análisis complementarios para evaluar la posible explicación de ésta similitud.

Respecto a las causas de mortalidad en los pacientes con LMA en FOSCAL, el primer y segundo lugar lo ocupa la progresión de enfermedad y los procesos infecciosos, con el 36% y 34% de los casos respectivamente

12. CONCLUSIONES

- Los hallazgos en supervivencia de acuerdo con la respuesta obtenida post inducción nos pone en frente la necesidad de realizar análisis adicionales en los que se evalué la supervivencia respecto a los tratamientos postinducción.
- La evaluación de calidad nos permitió conocer que los tiempos de diagnóstico y de inicio del tratamiento en pacientes con LMA y LPA en FOSCAL cumplen con parámetros recomendados por el ministerio de salud y el fondo de enfermedades de alto costo como indicadores de calidad, sin embargo, respecto a la realización a estudios moleculares, aunque con aumento progresivo aún no se logran las metas, proyectándose esto como un reto para lograr una adecuada clasificación del riesgo de los pacientes con LMA, y permitiendo identificar a los pacientes que se benefician de nuevas terapias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115: 453-74.

2. Kolitz, JE. (2017) Overview of acute myeloid leukemia in adults. En Larson, RA (Ed), *UpToDate*, 2017.

3. Montesinos, P., Sanz, M., Recomendaciones para el tratamiento de primera línea adaptado al riesgo de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes de edad menor o igual a 65 años candidatos a quimioterapia intensiva: PETHEMA-LMA10. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. 2010

4. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2019. https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf

5. Döhner, H., Weisdorf, D. J., & Bloomfield, C. D. (2015). Acute myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine, 373*(12), 1136. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26376137

6. Roboz, G. J. (2007). *Treatment of acute myeloid leukemia in older patients. Expert Review of Anticancer Therapy, 7(3), 285–295.* doi:10.1586/14737140.7.3.285

7. Thomas, X., & Le Jeune, C. (2017). Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*, *18*(1). http://dx.doi.org/10.1007/s11864-017-0445-5

8. Krug, U., Gale, R., Berdel, W., Müller-Tidow, C., Stelljes, M., & Metzeler, K. et al. (2017). *Therapy of older persons with acute myeloid leukaemia*.

9. Situación de cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2016, Cuenta de Alto Costo. Fondo Colombia de Enfermedades de alto costo (2017). https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situaci%C3%B3n_del_c%C3%A1ncer_en_Colombia_2016-I.pdf

10. Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., . . . Bloomfield, C. D. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood, 129*(4), 424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196

11. Van den Berghe, H. (1988). Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. *British*

Journal of Haematology, *68*(4), 487-494. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1988.tb04242.

12. Merino, A. (2010). Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Revista Del Laboratorio Clínico*, *3*(3), 139-147. http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2010.05.002

13. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., . . . Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood, 127*(20), 2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544

14. Larson, R. Gurbuxani, S. (2019) Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute promyelocytic leukemia in adults. En Lowenberg, B. (Ed.), *UpToDate, 2019*.

15. Stone, R. M., Mandrekar, S. J., Sanford, B. L., Laumann, K., Geyer, S., Bloomfield, C. D., . . . Larson, R. A. (2017). Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *The New England Journal of Medicine, 377*(5), 454-464. doi:10.1056/NEJMoa1614359

16. Consenso basado en la evidencia indicadores de gestión del riesgo en adultos con diagnóstico de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en colombia; Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo (Cuenta de Alto Costo, CAC), 2017

17. Schlenk, R. F., Döhner, K., Krauter, J., Fröhling, S., Corbacioglu, A., Bullinger, L., … Döhner, H. (2008). *Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine, 358(18), 1909–1918.*doi:10.1056/nejmoa074306.

18. Marcucci, G., Haferlach, T., & Döhner, H. (2011). Molecular Genetics of Adult Acute Myeloid Leukemia: Prognostic and Therapeutic Implications. Journal of Clinical Oncology, 29(5), 475–486.doi:10.1200/jco.2010.30.2554.

19. Boddu, P., Kantarjian, H. M., Garcia-Manero, G., Ravandi, F., Verstovsek, S., Jabbour, E., . . . Kadia, T. M. (2017). Treated secondary acute myeloid leukemia: A distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis. *Blood Advances, 1*(17), 1312-1323. doi:10.1182/bloodadvances.2017008227

20. Dombret, H., Seymour, J. F., Butrym, A., Wierzbowska, A., Selleslag, D., Jang, J. H., . . . Döhner, H. (2015). International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly

diagnosed AML with >30% blasts. *Blood, 126*(3), 291-299. doi:10.1182/blood-2015-01-621664