

Factores pronósticos y su impacto en los resultados clínicos en pacientes con Leucemia

Mieloide Aguda

Selena María Fernanda Ortiz Tarazona MD

Posgrado en Medicina Interna

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Bucaramanga

2021

Factores pronósticos y su impacto en los resultados clínicos en pacientes con Leucemia
Mieloide Aguda

Selena María Fernanda Ortiz Tarazona MD
Posgrado en Medicina Interna

Directores de proyecto de grado:
Dra. Claudia Lucía Sossa Melo
Médico Especialista en Medicina Interna, Hematología

Asesor epidemiológico:
Dr. Miguel Enrique Ochoa Vera
Magister en Epidemiología
Docente Epidemiólogo FOSCAL – UNAB

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Facultad de Salud
Escuela de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bucaramanga
2021

Tabla de contenido

Planteamiento Del Problema Y Justificación 8

Marco Teórico Y Estado Del Arte 12

 Leucemia Mieloide Aguda **12**

 Diagnóstico Y Clasificación **15**

 Morfológico..... 15

 Inmunofenotipo 16

 Citogenética 16

 Biología Molecular 16

 Clasificación..... 17

 Estratificación Y Factores Pronósticos **19**

 Factores Pronósticos Pretratamiento 20

 Factores Post-Tratamiento..... 22

 Tratamiento **23**

 Tratamiento De Inducción 23

 Tratamiento Post Remisión..... 24

Pregunta De Investigación 25

 Hipótesis **25**

Objetivos..... 26

 Objetivo General **26**

 Objetivos Específicos..... **26**

Metodología 27

 Tipo De Estudio..... **27**

 Población **27**

 Criterios De Inclusión Y Exclusión..... **27**

 Cálculo De Tamaño Muestral **27**

 Recolección De Información **28**

 Variables **28**

 Plan De Procesamiento Y Análisis De Datos..... **28**

 Consideraciones Éticas **29**

Discusión..... 54

Conclusiones 63

Referencias Bibliográficas 65

Anexos **¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**

Lista de Tablas

Tabla 1. Alteraciones genéticas asociado a factores etiológico de la LMA (Tomado y adaptado referencia ³)	13
Tabla 2. Síndromes de predisposición germinal, determinantes y estimación del riesgo de LMA. (Tomado y adaptado de referencia ⁶).....	14
Tabla 3. Clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda	17
Tabla 4. Alteraciones citogenéticas relacionadas al SMD utilizadas en la definición de LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia. (tomada y adaptada ²⁹)	19
Tabla 5. Estratificación de riesgos por genética European Leukemia Net (ELN) 2017. (Tomado y traducida ²⁸)	21
Tabla 6 Variables del estudio	28
Tabla 7. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	32
Tabla 8. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.....	34
Tabla 9. Características paraclínica presentes al diagnóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	35
Tabla 10. Numero de cariotipos realizados y resultados al momento del diagnóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	35
Tabla 11. Número de pruebas moleculares realizadas por año al momento del diagnóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	36
Tabla 12. Número de pruebas moleculares realizadas por año al momento del diagnóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	36
Tabla 13. Distribución de los subtipos de LMA según la clasificación FAB de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	37
Tabla 14. Distribución de las categorías del riesgo según MRC 2010 Y ELN 2017 al momento del diagnóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.....	38
Tabla 15. Distribución de los pacientes que recibieron más de un ciclo de inducción con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	42
Tabla 16. Distribución de los pacientes que recibieron más de una línea de tratamiento, con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	44
Tabla 17. Caracterización de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, con indicación de trasplante.....	45

Tabla 18. Características de los pacientes por subtipo de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.....	48
Tabla 19. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global de acuerdo con las diferentes variables clínicas en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.....	53

Lista de Figuras

Figura 1. Número de casos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda por año atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.....	31
Figura 2. Distribución de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo a rangos de edad	33
Figura 3. Distribución de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo al ECOG según rangos de edad.....	33
Figura 4. Distribución de los subtipos de LMA según la clasificación de la OMS 2016 de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	37
Figura 5. Distribución del tipo de tratamiento por los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, según rangos de edad.....	39
Figura 6. Distribución de la edad de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido por los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	39
Figura 7. Distribución de los esquemas de quimioterapia intensivos administrados los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	40
Figura 8. Distribución de los esquemas de quimioterapia no intensivos administrados a los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	40
Figura 9. Respuesta a la inducción de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo al ECOG según rangos de edad.....	41
Figura 10. Distribución del tipo de respuesta de acuerdo con el tipo de tratamiento administrado a los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.....	41
Figura 11. Distribución de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido en consolidación 1	42
Figura 12. Distribución de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo al tipo de tratamiento recibido en consolidación 2	43
Figura 13. Distribución de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo al tipo de tratamiento recibido en consolidación 3	43
Figura 14. Distribución de enfermedades que preceden a la Leucemia Mieloide Aguda relacionada a enfermedades hematológicas en los pacientes atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.....	47
Figura 15. Distribución de enfermedades que preceden a la Leucemia Mieloide Aguda relacionada a terapia en los pacientes atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	47
Figura 16. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	50

Figura 17. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global por grupos de edad de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	50
Figura 18. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global por estratificación de riesgo citogenético según MRC 2010 de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.....	51
Figura 19. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global por tipo de leucemia de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	51
Figura 20. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global por tipo de esquema de tratamiento de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.....	52
Figura 21. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global por realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.....	52
Figura 22. Supervivencia global por tipo de respuesta al final de la inducción de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	53
Figura 23. Supervivencia global por presencia de recaída de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	53
Figura 24. Hazard Ratio para factores asociados a sobrevida libre de eventos en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	55
Figura 25. Hazard Ratio para factores asociados a sobrevida global en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021	56

Planteamiento del Problema y Justificación

Para el 2018 se estableció que la carga a nivel mundial de cáncer fue de aproximadamente 18.2 millones de casos nuevos, de los cuales 9,2 millones de personas murieron por esta causa. Entre los diferentes tipos de cáncer, las neoplasias de órganos sólidos son más frecuentes que las neoplasias hematolinfoides, de este último tipo cáncer y para esta misma fecha, se consideró el Linfoma No Hodgkin (LNH) como la neoplasia más frecuente seguido de las leucemias, ocupando el décimo primero y décimo tercer lugar a nivel mundial respectivamente. Sin embargo, el número de muertes atribuibles a neoplasias hematológicas tanto por edad y sexo fue mayor para el grupo de las leucemias representando un total 309.006 muertes (1).

Las leucemias agudas, son un grupo de neoplasias hematológicas, que se caracterizan por tener una expansión clonal de células inmaduras en la médula ósea, sangre y en algunos casos en sitios Extramedulares, dando como resultado una insuficiencia medular y manifestaciones órgano-específicas secundarias, que sin tratamiento el resultado clínico final es fatal.

Según el tipo de linaje afectado, el origen de la leucemia puede ser linfoide o mieloide (LLA o LMA). La leucemia mieloide aguda, se considera el tipo de leucemia aguda más común en el adulto y puede ocurrir en cualquier grupo etario, predominando en adultos mayores de 65 años, con un promedio de 68 años de edad (2).

En la mayoría de los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico, no es posible encontrar una exposición identificable. Sin embargo, entre los factores de riesgo tradicionalmente descritos está el tener antecedente de enfermedades hematológicas, exposición previa a quimioterapia o radiación ionizante, exposición ambiental u ocupacional a ciertos productos químicos tipo benceno, herbicidas y pesticidas. Además de los anteriormente descritos, también se ha encontrado asociación con el tabaquismo, sobrepeso y obesidad como factores desencadenantes (3).

La LMA representa sólo el 1% de todos los cánceres, la tasa de incidencia ajustada a la edad ha ido en aumento, siendo en promedio de 4,3 por 100.000 personas año, en los diferentes registros

mundiales. En Estados Unidos, para el periodo de 2020, la sociedad americana contra el cáncer, en su última actualización publicada en mayo del presente año, estima que ocurran alrededor de 19.940 nuevos casos totales y 11.180 muertes a causa de LMA (3-4).

En Colombia, la situación epidemiológica difiere un poco respecto al registro mundial. Según el último informe de la Cuenta de Alto Costo (CAC) publicado en el 2019, en términos de frecuencia, la LMA ocupó el décimo lugar entre los 11 tipos de cáncer priorizados por la CAC tanto en hombres como en mujeres y el cuarto lugar entre los tipos de cáncer hematológicos, predominando el LNH, seguido por la LLA, LH y finalmente la LMA (5).

El registro para LMA, en la CAC, aunque es de notificación obligatoria para las instituciones que manejan cáncer, no podemos descartar exista sub registro y la incidencia en Colombia para el 2019 fue de 0,5 por cada 100.00 habitantes de 18 años o más, comparativamente mas bajas que las descritas a nivel mundial. Actualmente en los registros de la CAC, hay 1.047 individuos con LMA, para una prevalencia de 3.1 casos por 100.000 habitantes, de éstos, 158 fueron reportados como casos nuevos durante el periodo evaluado. La mediana de edad para los casos prevalentes fue de 58 (RIQ 40-68), en el 64.3% de todos los grupos etarios predominó la población femenina (5). Así mismo la mortalidad para LMA en Colombia en el ultimo período reportado por la CAC fue de 0,5 por 100.000 habitantes.

En cuanto a la supervivencia global estimada para la LMA, según Shallis et al, a nivel mundial para el 2016 es de aproximadamente 8,5 meses, con una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 27,3% (3). La supervivencia para los pacientes con LMA es de 36,17%, según la CAC 2019 (5).

Además de la edad, el pronóstico de la LMA está enmarcada por la biología de la enfermedad, basado principalmente en sus características citogenéticas y moleculares como parte de la estratificación del riesgo y la predicción de su comportamiento referente a la supervivencia global y supervivencia libre de eventos, siendo aquellas con características más adversas las relacionadas con peores desenlaces

(6). No obstante, se debe destacar que en los últimos años ha cobrado importancia la enfermedad residual medible (EMR) la cual es capaz de identificar enfermedad residual muy por debajo del umbral de blastos (5%) basados en la morfología, logrando denotar la presencia de células leucémicas hasta de $1:10^4$ a $1:10^6$ glóbulos blancos, la EMR puede ser evaluada por citometría de flujo (CMF) o por PCR para la evaluación molecular, sin embargo esta técnica tiene una aplicabilidad limitada, solo al 40% de pacientes con LMA, ya que su uso se restringe principalmente en aquellos con mutaciones de NPM1 y los genes de fusión RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11 y PML-RARA. La importancia de determinar la EMR, independientemente del método usado, es que su presencia se correlaciona con un mayor riesgo de recaída, menor supervivencia global y por lo tanto es una guía para determinar cambios en la terapia inicial (7).

Colombia comparado con otros sistemas de salud en América Latina, cuenta con una cobertura universal de aproximadamente 96,6% de acuerdo con el informe de Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OECD) (8,9), con un plan de beneficios que cubre tratamientos en enfermedades de alto costo incluyendo todos los tipos de cáncer (10). Sin embargo, presenta debilidades por fraccionamiento en la atención, acceso oportuno a servicios de diagnóstico y tratamiento (11, 12), que, en el contexto de las leucemias, siendo enfermedades con baja supervivencia y con requerimiento de hospitalización e inicio de tratamiento temprano, pueden empeorar el pronóstico (8).

A pesar de que en Colombia se ha avanzado en el conocimiento de las características generales de la LMA gracias a los informes de la Cuenta de Alto Costo, con el análisis de los datos suministrados en forma obligatoria por todos los centros que atienden pacientes con cáncer, no contamos a la fecha con un registro nacional con caracterización de los pacientes con LMA y seguimiento, y teniendo en cuenta que el servicio de hematología de la clínica FOSCAL, cuenta con un registro de pacientes con LMA desde 2009, se consideró fundamental analizar los datos registrados en esta base, para realizar una amplia caracterización de los pacientes tanto clínica,

paraclínica, sociodemográfica, citogenética y molecularmente, identificando aquellos factores que se han asociado a mayor incidencia de LMA así como factores pronósticos que puedan impactar en el manejo y la supervivencia.

Marco Teórico y Estado del Arte

Leucemia Mieloide Aguda

La Leucemia mieloide aguda es una neoplasia hematológica heterogénea que surge en los precursores de linajes celulares mieloides, eritroides, megacariocíticos y monocíticos, como resultado de reordenamientos cromosómicos y mutaciones genéticas múltiples, que van a llevar a una detención en la diferenciación y a la proliferación aberrante (13).

Antes del año 2000, la supervivencia global a 5 años de pacientes con LMA, era de un 16% actualmente es alrededor de un 27.3%, según la estimación más reciente de 2011-2016 de la SEER (14), esto probablemente esté relacionado con mejoras en la atención de apoyo (detección temprana de infecciones y profilaxis antimicrobiana), una mejor comprensión del pronóstico de alteraciones moleculares y citogenéticas, combinadas con técnicas más avanzadas para detectar una enfermedad mínima residual así como el mayor uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos en sus diferentes modalidades, favoreciendo principalmente a los pacientes más jóvenes < 65 años, con diagnóstico de LMA (3, 6).

La patogénesis de la LMA es compleja y heterogénea. Se considera que la transformación oncogénica en las células madres hematopoyéticas inicia la leucemogénesis, entre las alteraciones genéticas más comúnmente afectadas están *FTL3*, *IDH1*, *IDH2*, *TET2*, *ASXL1* y *DNMT3A* que pueden estar presentes en la médula ósea o en sangre periférica de pacientes sin LMA, a lo que se ha denominado hematopoyesis clonal de potencial indeterminado, con una tasa de transformación a neoplasia hematológica manifiesta de aproximadamente 0.5 a 1% por año (3, 15). Además, de la LMA de novo, la LMA secundaria comprende hasta el 30% de todas las LMA y es producto del daño en el ADN inducido por la exposición previa a quimioterapia o radioterapia, exposiciones tóxicas no terapéuticas y a otros antecedentes como las malignidades hematológicas tipo síndrome mielodisplásico (SMD) y neoplasias mieloproliferativas (NMP) (3).

Respecto a la LMA relacionada a terapia (LMA-t), la primera asociación entre radioterapia y quimioterapia con la leucemogénesis fue en la década de los 60 y 70, fundamentado en pacientes con Linfoma Hodgkin (LH) y cáncer de ovario tratados con alquilantes y su mayor propensión a desarrollar LMA años después (16, 17), informándose en un estudio multicéntrico de pacientes con LH tratados previamente, un riesgo absoluto excesivo de 6,2% (IC 95%: 5,4-7,1) con un tiempo medio de diagnóstico de 5.9 años (18). Así mismo en una cohorte de pacientes con cáncer de mama tratados con inhibidores de topoisomerasa II con o sin taxanos, se encontró asociación con mayor riesgo de presentación de LMA relacionada a terapia (LMA-t) de 1.70 (IC 95%: 1.16–2.50) y 1.68 (IC 95%: 1.22–2,30), respectivamente, comparado con los controles, con una latencia de 2-3 años aproximadamente después de la exposición (19).

En otros tipos de tumores principalmente sólidos como próstata o testicular o incluso el de mama, la radioterapia es un manejo estándar de atención, considerándose un factor independiente para el mayor riesgo de desarrollo de LMA-t con HR = 4, (IC 95%:1.4-11.8) (3, 20).

Tabla 1. Alteraciones genéticas asociado a factores etiológico de la LMA (Tomado y adaptado referencia ³)

Agente terapéutico	Efectos sobre el ADN
Agentes alquilantes	Monosomía 5, monosomía 7, del 5q, del 7q mutación TP53
Inhibidores de la topoisomerasa II	Translocación equilibrada de 11q23.3 (<i>KMT2A</i>) y 21q22.1 (<i>RUNX1</i>)
Radioterapia	Cariotipo complejo, monosomía 5, monosomía 7, del (5q), del (7q)

En consideración a las exposiciones ambientales y ocupacionales, el químico leucemogénico identificado con mayor frecuencia es el benceno, un hidrocarburo natural, presente en el petróleo crudo y la gasolina, empleado en la industria para la síntesis de cauchos, plásticos, colorantes, pesticidas y lubricantes (21); el efecto leucemogénico se ha observado posterior a una exposición acumulativa mayor a 16 partes por millón-año (22).

La importancia de esto radica en que las leucemias que son secundarias a estos factores, se asocian a un daño en el ADN, produciendo anormalidades cromosómicas y epigenéticas, y presencia

de cariotipos complejos o monosómicos, lo cuáles son los principales predictores de resistencia a la terapia estándar y por lo tanto a mayor riesgo de mortalidad (3-23). Entre las ocupaciones más frecuentemente relacionadas por el uso del químico en mención y de otros como el formaldehído, dioxinas y herbicidas está la agricultura (mayor exposición a fungicidas), limpieza, construcción, la industria automotriz, nuclear y fabricantes de computadoras y electrónicos (24).

Tabla 2. Síndromes de predisposición germinal, determinantes y estimación del riesgo de LMA. (Tomado y adaptado de referencia ⁶)

Syndrome	Associated abnormality	Estimated AML risk
Dyskeratosis congenita Fanconi anemia Familial AML with mutated CEBPA Familial AML with mutated DDX41 Familial platelet syndrome	DKC1, TERT, TERC FANCA, FANCC, FANCG CEBPA DDX41 RUNX1	O/E ratio: 195 (95% CI, 22–707) 8% risk at 20 years ^{[1][2]} Unavailable ^{[1][2]} Lifetime risk: 9% Median risk: 35%
GATA2 haploinsufficiency ^{[1][2]} MIRAGE syndrome ^{[1][2]} Noonan syndrome ^{[1][2]} Kostmann syndrome Shwachman-Diamond syndrome	GATA2 ^{[1][2]} SAMD9 ^{[1][2]} PTPN11 ^{[1][2]} ELANE HAX1, G6PC3, WASP SBDS	Lifetime risk: 33% ^{[1][2]} Lifetime risk: at least 17% Lifetime risk: 1% Lifetime risk: 11–22% AML/MDS risk 20-year risk: 11% ^{[1][2]}
Thrombocytopenia-2 Thrombocytopenia-5 Down syndrome ^{[1][2]} Familial monosomy 7 syndrome	ANKRD26 ETV6 Trisomy 21 Monosomy 7	Lifetime risk: 5%; incidence of 123 per 100,000 person-years (95% CI, 62–221) ^{[1][2]} Unavailable Lifetime risk: 1–2% Unavailable

Otros factores predisponentes son las mutaciones de la línea germinal, aberraciones cromosómicas congénitas y síndromes de predisposición final (Tabla 2), con una frecuencia desconocida, pero con un elevado riesgo de desarrollo de LMA (3). Como ejemplo de estas tenemos las fallas medulares hereditarias con un riesgo estimado que puede llegar a ser hasta de un 20%, mutaciones bialélicas de CEBPA y las relacionadas al síndrome del Down confiriendo un riesgo de 1-2% de por vida (3-25).

Los factores asociados al estilo de vida, también tienen implicación en el desarrollo de LMA, entre los más relacionados están el tabaquismo, sobrepeso, índice de masa corporal (IMC), (IMC 25-29.9 kg/m²) y obesidad (IMC > 30 kg/m²), documentado en un metanálisis reciente que informa un

Riesgo Relativo de 1.23 (IC 95%: 1.12-1.35; P < 0.001) para el desarrollo de LMA en aquellos con un IMC de 25 kg/m² o más. (3-26)

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con leucemia mieloide aguda son producto del reemplazo de las células hematopoyéticas normales, generando anemia, neutropenia y trombocitopenia con signos y síntomas resultantes tales como: fiebre en el 80% de los enfermos, fatiga, sangrado e infecciones hasta en el 40% de los casos. La coagulación intravascular diseminada, es otra manifestación clínica, que, si bien puede observarse en todos los subtipos de LMA, esta es mucho más frecuente en la leucemia promielocítica aguda (LPA). La infiltración de sitios extramedulares puede llevar a la presencia de sarcomas granulocíticos hasta en el 5% de los casos. De igual manera también puede haber hepatoesplenomegalía, linfadenopatías, hiperplasia gingival, compromiso cutáneo (leucemia cutis), órbitas, testículos, pulmón y menos frecuente cerebro pueden estar presentes, estas dos últimas predominan en el componente monocítico y en la hiperleucocitosis a su presentación inicial. La gravedad de los síntomas refleja el grado de fallo medular y de invasión de tejidos hematopoyéticos extramedulares (27).

Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico de LMA se basa en criterios morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares, con el fin de permitir una mayor caracterización de los blastos, así como su implicación pronóstica.

Morfológico

Para el diagnóstico se debe demostrar un porcentaje de blastos > 20% con características de linaje mieloide en la médula ósea, a través de un aspirado y biopsia o en sangre periférica, salvo en los casos con translocaciones cromosómicas como t(15;17), t(8;21), t(16;16) o inv(16), donde se acepta una proporción inferior, o en los casos de sarcoma granulocítico (6,27).

Inmunofenotipo

El análisis del perfil antigénico mediante citometría de flujo permite detectar marcadores citoplasmáticos y nucleares (CD3, CD79- α , mieloperoxidasa, TdT, CD13, CD33 y propios de cada línea eritroide o megacariocítica, incluso no específicos de la línea mieloide), útiles para diferenciar entre los diferentes subtipos de LMA y de otros tipos de leucemias como son la LLA con mínima diferenciación, leucemia megacarioblástica aguda y las leucemias de linaje ambiguo, todas con pronósticos y respuesta al tratamiento diferentes (27).

Además, estas características de alteraciones inmunofenotípicas, permiten el seguimiento de la enfermedad residual mínima o medible, en los pacientes en remisión, ya que niveles persistentemente elevados después de la quimioterapia predicen riesgo de recaída (27, 28).

Citogenética

El estudio citogenético de las células leucémicas detecta alteraciones hasta en un 60% de los casos. Se considera imprescindible el análisis citogenético convencional al diagnóstico, en la remisión en los casos con cariotipo anómalo y en casos donde se presenta recaída para evaluar si el cariotipo ha cambiado, dada su implicación pronóstica. Hasta el 30% de los pacientes tienen alteraciones citogenéticas recurrentes de la clasificación OMS 2016 (ver más adelante) que tienen un mejor pronóstico y tasa de respuesta al tratamiento que los pacientes con cariotipos complejos, monosomías o deleciones presentes sobre todo en pacientes con LMA relacionada a terapia o a mielodisplasia (23,27,28).

Biología molecular

Otros posibles estudios para detectar alteraciones genéticas, es a través de la técnica FISH o estudios de biología molecular, que logran complementar a los estudios citogenéticos en el 40% de los casos, particularmente en pacientes con cariotipo normal. Como ejemplo está la detección de reordenamientos como el PML-RAR α o detección de mutaciones genéticas NPM1, CEBPA, RUNX1,

FLT3, TP53, ASXL1, los cuales deben solicitarse siempre durante el proceso diagnóstico, ya que no solo permitirá reclasificar el riesgo y establecer pronóstico, sino que también podría identificar aquellos pacientes candidatos a potenciales tratamientos benéficos específicos (27).

Clasificación

La clasificación del Grupo Cooperativo Franco-americano-británico (FAB) es una de las más utilizadas para realizar clasificación teniendo en cuenta las características morfológicas de los blastos de la LMA (28-29).

Tabla 3. Clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda

FAB	OMS 2016
M0 (mínimamente diferenciada)	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>LMA con anomalías genéticas recurrentes</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>LMA con t (8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1</i> 2. <i>LMA con inv (16) (p13.1q22) ot (16; 16) (p13.1; q22); CBFβ-MYH11</i> 3. <i>APL con PML-RARA</i> 4. <i>LMA con t (9; 11) (p21.3; q23.3); KMT2A-MLLT3</i> 5. <i>LMA con t (6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214</i> 6. <i>LMA con inv (3) (q21.3q26.2) ot (3; 3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM</i> 7. <i>LMA (megacarioblástico) con t (1; 22) (p13.3; q13.3); RBM15-MKL1</i>
M1 (mieloblástica sin maduración)	
M2 (mieloblástica con maduración)	
M3 (promielocítica)	
M4 (mielomonocítica)	
M5 (monocítica)	
M6 (eritroide)	
M7 (megacarioblástica)	<ol style="list-style-type: none"> 2. <i>Entidad provisional: AML con BCR-ABL1</i> 3. <i>AML con NPM1 mutado</i> 4. <i>LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA</i> 5. <i>Entidad provisional: AML con RUNX1 mutado</i> 6. <i>LMA con cambios relacionados con mielodisplasia</i> 7. <i>Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia</i> 8. <i>LMA, no especificada de otra manera</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>LMA con mínima diferenciación</i> 2. <i>LMA sin maduración</i> 3. <i>LMA con maduración</i> 4. <i>Leucemia mielomonocítica aguda</i> 5. <i>Leucemia monoblástica / monocítica aguda</i> 6. <i>Leucemia eritroide pura</i> 7. <i>Leucemia megacarioblástica aguda</i> 8. <i>Leucemia basofílica aguda</i> 9. <i>Panmielosis aguda con mielofibrosis</i> 9. <i>Sarcoma mieloide</i> 10. <i>Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down.</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Mielopoyesis anormal transitoria (TAM)</i> 2. <i>Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down</i>

Sin embargo, los criterios actuales que se utilizan para distinguir las distintas variedades de LMA, son los establecidos por la OMS, actualizados en el 2016, en el cual se introduce nueva información desde su clasificación anterior en el 2008, el enfoque es producto del resultado de la

combinación de características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares, con radical importancia pronóstica y posibles nuevos objetivos terapéuticos (29).

Dentro de los cambios efectuados en esta nueva actualización se incluye la presencia de 2 entidades provisionales. La LMA con BCR/ABL1 de Novo que representa < 1% de los casos; aunque la mayoría de las veces esta puede ser producto de la transformación desde una LMC, una forma de poder inferir diferencias, es que la LMA BCR/ABL1 de Novo tiene menos frecuentemente asociada esplenomegalia y basofilia, la celularidad medular es baja y la fusión BCR/ABL se detectara solo en las células blásticas y el transcripto es P210. La importancia de poder detectarla y conocerla es el beneficio de inicio de tratamiento dirigido con inhibidores de la tirosin quinasa (29).

La otra entidad provisional propuesta, es aquella LMA con RUNX1 mutado que no está relacionada a las alteraciones citogenéticas con SMD o terapia, es decir no hay antecedente de mielodisplasia ni exposición a quimioterapia ni radioterapia. La frecuencia es del 4-16% y su importancia radica en tener pronóstico más adverso (29).

Otro cambio importante a tener en cuenta es la LMA relacionada con mielodisplasia, que aunque mantiene esta categoría con la clasificación de 2008, se han perfeccionado los criterios para reconocer características que sugieran mal pronóstico y excluirlos de esta categoría cuando el diagnóstico se basa en la sola morfología. Para hacer diagnóstico de esta entidad se requiere más del 20% de blastos en médula ósea, dos líneas celulares no blásticas deben mostrar displasia en al menos el 50% de las células, historia de síndrome mielodisplásico o neoplasia mieloproliferativa, presencia de alteraciones citogenéticas relacionadas al SMD (Tabla 4) y ausencia de anomalías citogenéticas específicas de la LMA con anomalías genéticas recurrentes y por último ausencia de historia previa de terapia. Además, en casos en la que la morfología se utilice como criterio diagnóstico se deberá excluir la mutación NPM1 Y CEBPA bialélica, dado que esta displasia ocurre hasta en 1/4 de los pacientes con estas mutaciones y no parece influir en el pronóstico como si lo hace en los pacientes con LMA relacionada a mielodisplasia con estas características y sin estas mutaciones (29).

Como otra entidad dentro del grupo de las leucemias con anormalidades genéticas recurrentes y nueva según la clasificación de la OMS 2016 para la LMA, están las LMA con NPM1 mutado y mutaciones bialélicas de CEBPA, las cuales se asocian a buen pronóstico con cariotipo normal (29).

Respecto a la eritroleucemia, existente en la previa clasificación FAB, esta, ha sido eliminada como entidad específica de la categoría de las LMA según clasificación OMS 2016, debido a que por la definición previa para la FAB, éstas ahora se clasificarían como síndrome mielodisplásico con exceso de blastos. Ahora la eritroleucemia queda incluida en las LMA NOS, y deben cumplir con la presencia de más del 80% de células eritroides en la médula ósea, con al menos 30% de eritroblastos (29).

Tabla 4. Alteraciones citogenéticas relacionadas al SMD utilizadas en la definición de LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia. (tomada y adaptada ²⁹)

Anormalidad	Alteración
Cariotipo complejo	(3 o más anormalidades)
Anormalidades desequilibradas	del (7q) del (5q) / t (5q) i (17q) / t (17p) del (13q) del (11q) del (12p) / t (12p) idic (X) (q13)
Anormalidades equilibradas	t (11; 16) (q23.3; p13.3) t (3; 21) (q26.2; q22.1) t (1; 3) (p36.3; q21.2) t (2; 11) (p21; q23.3) t (5; 12) (q32; p13.2) t (5; 7) (q32; q11.2) t (5; 17) (q32; p13.2) t (5; 10) (q32; q21.2) t (3; 5) (q25.3; q35.1)

Estratificación y factores pronósticos

Los resultados en la respuesta de la leucemia mieloide aguda tienden a ser variables, existen factores pronósticos relacionados al paciente y relacionados a la enfermedad, que contribuyen finalmente a la respuesta alcanzada posterior al tratamiento (recaída Vs remisión), a la decisión de

terapia de consolidación entre Quimioterapia vs trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y a la supervivencia global (6).

Los factores citogenéticos, moleculares y la respuesta profunda alcanzada (EMR) con la terapia inicial son factores poderosos para la evaluación del riesgo de recaída. En consecuencia con lo anterior podemos plantear factores pronóstico pretratamiento y post-tratamiento (6).

Factores pronósticos pretratamiento

Existen factores relacionados a la capacidad del paciente para tolerar la quimioterapia y los relacionados a la probabilidad de quimiosensibilidad o quimioresistencia inherente a la enfermedad (6).

En lo que respecta a variables relacionadas al paciente, la edad es un factor principal, en la que se ha documentado que los pacientes diagnosticados con LMA antes de los 40 años tienen una supervivencia global estimada a 5 años de 58.2%, observándose una disminución de aproximadamente 10% en la SG a 5 años con cada década de vida en aumento, siendo mucho menor para los mayores de 85 años (3,14). En la FOSCAL contamos con datos epidemiológicos locales, encontrándose una mayor supervivencia global en pacientes menores de 65 años comparados con los mayores para este rango de edad, pero sin encontrar diferencias entre el rango de 65 a 80 años y mayores de 80 años, con un importante descenso en la supervivencia en los primeros 10 meses posterior al diagnóstico (30).

Además, del factor edad, el estado funcional con un ECOG > 2 y la alta carga de comorbilidad se ha asociado a peores desenlaces en la supervivencia, menor tolerabilidad y mayor predilección a recibir la mejor atención de apoyo y tratamiento sistémico paliativo, situando la supervivencia de los pacientes mayores que no reciben quimioterapia intensiva en aproximadamente 4 meses (6,31, 32).

En adición a lo anterior, el IMC, se ha asociado como factor en la decisión de esquema intensivo vs no intensivo, así como en desenlaces relacionado a mortalidad. En un estudio reciente, se documentó que en comparación con el IMC 20–24 kg / m², la obesidad se asoció con menos frecuencia

con el tratamiento no intensivo (31). En otro estudio realizado en adultos mayores, se documentó que el aumento del IMC se asoció de forma independiente con la mejora de la SG entre los pacientes con LMA (33).

Entre los factores relacionados a la enfermedad, la presencia de antecedente de patologías hematológicas como el síndrome mielodisplásico y neoplasias mieloproliferativa o tratamiento previo con quimioterapia o radiación, son factores históricamente asociados a pobre respuesta y corta supervivencia, debido a la presencia de cariotipos más adversos y mayor probabilidad de tener enfermedad residual positiva (6). contrario a lo que sucede en los pacientes con LMA promielocítica, en la que la curación, el menor riesgo de recaída y la SG es cercana al 71% en los diferentes estudios y con datos similares evaluados en la cohorte de la FOSCAL, en la que la supervivencia global fue del 87% (30).

Los análisis genéticos que incluyen el cariotipo y las mutaciones moleculares proveen información importante concerniente a la biología y el pronóstico de la enfermedad, lo cual puede guiar la decisión respecto a la terapia post remisión. En este sentido, la red europea de leucemias (*European LeukemiaNet*) ha propuesto una clasificación para estratificar el riesgo que se basa en ambas técnicas de diagnóstico, como se detalla en la Tabla 5 (27).

Tabla 5. Estratificación de riesgos por genética European Leukemia Net (ELN) 2017. (Tomado y traducida ²⁸)

Estratificación	Favorable	Intermedio	Adverso
Citogenética	<ul style="list-style-type: none"> • t (15; 17) (q22; q21) • t (8; 21) (q22; q22) • inv (16) (p13q22) / t (16; 16) (p13; q22) • Con independencia de que existan alteraciones citogenéticas adicionales 	<ul style="list-style-type: none"> • t (3; 5) (q21-25; q31-35) • t (9; 11) (p21-22; q23) • t (11; 19) (q23; p13) • Otras entidades no clasificadas como favorables o adversas 	<ul style="list-style-type: none"> • (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 -7; -17/abn(17p) • Cariotipo complejo; Cariotipo monosómico
Molecular	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación NPM1 sin FLT3-ITD o con FLT3-ITD con carga baja • Mutación bialélica CEBPA 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación NPM1 y FLT3-ITD alto • NPM1 salvaje NPM1 sin FLT3-ITD con FLT3-ITD bajo • (sin alteraciones genéticas de riesgo adverso) 	<ul style="list-style-type: none"> • NPM1 salvaje and • FLT3-ITD alto • Mutación RUNX1 • Mutación ASXL1 • Mutación TP53

El principal predictor de resistencia a la terapia es la citogenética con cariotipo monosómico, cariotipo complejo, la t(3;3) o la inv(3), así como las características moleculares, mutaciones de WT1, RUNX1, ASXL1 y TP53 y FTL3, impactando en la menor probabilidad de curación, el mayor riesgo de recaída y mortalidad. Por tanto, se ha considerado que los pacientes con LMA de riesgo intermedio o desfavorable en primera remisión completa, deben ser llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos, con el objetivo de mejorar SG y SLE (6). El hallazgo citogenético más común es la presencia de un cariotipo normal y en asociación a este, hasta en el 48-64% de los casos se encuentra la mutación del gen de la nucleofosmina (NPM1) que en ausencia de DIT/ FLT3 o baja proporción alélica (< 0.5) o con la presencia de mutación CEBPA, se asocia a pronóstico favorable, con supervivencia similar al que se observa en los pacientes con alteraciones citogenéticas de buen pronóstico (6,27-29).

Factores post-tratamiento

El tipo de respuesta morfológica al tratamiento es fuertemente determinante en el pronóstico del paciente, es así como aquellos pacientes que tienen una respuesta incompleta tienen más riesgo a ser no respondedores, presentar recaídas y mortalidad. Sin embargo, la mitad de los pacientes con leucemia mieloide aguda que logran la remisión completa, finalmente recaen. La enfermedad residual mínima es el mejor parámetro para discriminar la recaída. La profundidad de la respuesta, evaluada por CMF, con un porcentaje mayor a 0,1, ha demostrado consistentemente proporcionar información pronóstica independiente, con una tasa alta de recaída y supervivencia libre de eventos adversa (6-34). Esto fue demostrado en un estudio con 253 pacientes con diagnóstico de LMA, de los cuales 54 presentaron ERM positiva, en el que las razones de riesgo de MRD^{pos} vs MRD^{neg} fueron 2,61 para la mortalidad general, 3,74 para el fracaso de la supervivencia libre de evento, 4,90 para la recaída y 1,88 para la mortalidad sin recaída con una supervivencia global a 3 años del 32% vs 74% entre los pacientes con MRD^{pos} y MRD^{neg} respectivamente (38).

Tratamiento

El tratamiento quimioterapéutico en los pacientes con LMA, tiene en cuenta las características clínicas, citogenéticas y moleculares a la hora de definir el esquema a usar. Seleccionar el esquema de quimioterapia intensivo está basado por lo tanto en la probabilidad de mortalidad y la resistencia relacionada al tratamiento (6,23,28).

El manejo se clasifica en dos, quimioterapia de inducción, su objetivo es lograr la remisión completa con una EMR negativa o lo más baja posible, seguido de tratamiento de consolidación con el fin de erradicar cualquier enfermedad residual y lograr una remisión duradera.

Tratamiento de inducción

Durante las últimas 4 décadas la combinación de citarabina y antraciclinas ha sido el estándar como esquema de inducción intensivo en pacientes con leucemia mieloide aguda. El régimen 7x3, 7 días de infusión de citarabina más 3 días de antraciclinas, logran la remisión completa

en el 60-80% de los pacientes jóvenes < 60 años comparado con el 40-60% de los adultos mayores de 60 años (6).

Nuevas drogas han sido aprobadas desde el 2017, teniendo en cuenta el análisis citogenético y molecular de los pacientes con LMA. Como ejemplo está el gemtuzumab ozogamicin, el cual es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD33, este ha sido aprobado para el manejo de la LMA de novo, en recaída o refractaria; puede ser usado solo o en combinación con esquemas estándar, mostrando una mejor supervivencia pero atribuida al menor riesgo de recaída, en pacientes con citogenética de riesgo favorable o intermedio (6,28).

Otro medicamento con el cual se ha visto beneficio es con los análogos a las purinas, tipo cladribina, con el que se ha demostrado que su uso en combinación con esquema 7x3 produce una tasa de respuesta completa más alta y mejor SG, principalmente en pacientes menores de 60 años y con citogenética adversa (28).

En los pacientes con mutación del gen FTL3, la midastaurina un inhibidor Kinsasa activo contra FTL3, ha sido aprobado para el manejo estándar en pacientes con esta mutación, debido a que en un estudio multicéntrico, mostró mejoras significativas en la supervivencia global de 74.7 meses vs 25,6 meses, cuando este se adicionó al manejo estándar y de consolidación seguido de un año de mantenimiento (6,35).

Para el subgrupo de pacientes con leucemia promielocítica aguda, las recomendaciones de tratamiento son diferentes. Se han creado diversos protocolos basados en esquemas de antraciclinas más ácido holotransretinoico (ATRA) seguido de este último a dosis bajas para el mantenimiento (6,36). Sin embargo, hay datos de dos estudios aleatorizados que informan que el tratamiento de primera línea con ATRA más ATO, ha mostrado mejor supervivencia y menor tasa de recaída comparado con tratamiento estándar en pacientes con riesgo intermedio y bajo (36).

Hay una proporción de pacientes no candidatos a quimioterapia convencional, especialmente la población mayor de 70 años por diversos motivos, la edad muy avanzada, las comorbilidades, haber estado expuesto a antraciclina o tener una FEVI < 50% o tener un estado funcional muy comprometido, en estos casos se ha optado por esquemas menos intensivos como bajas dosis de Citarabina y el uso Hipometilantes o la mejor terapia de soporte, que si bien tiene baja mortalidad relacionada al tratamiento, la supervivencia a largo término es alrededor de 6-9 meses, logrando tasas de remisión de aproximadamente un 15-25%, con peor pronóstico en aquellos con citogenética adversa (6,31).

Tratamiento post remisión

Las estrategias post remisión para la consolidación de la respuesta, comprende Citarabina a altas dosis y quimioterapia intensiva seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos. La LMA es la indicación más frecuente de trasplante alogénico a nivel mundial (28). En FOSCAL en un estudio realizado en el 2017, se identificó la LMA como la segunda indicación más frecuente de aloTPH (37). Las recomendaciones actuales de cuándo efectuar este tipo de tratamiento es basado en la premisa del riesgo de recaída esperado, el cual si es > 35-40% deberá ser llevado tan pronto obtenga la

respuesta completa, debido al beneficio que ofrece el acondicionamiento pre-trasplante y al efecto inmunológico anti leucémico del injerto contra leucemia, con el cual se espera una mayor supervivencia libre de recaída y supervivencia global (28).

Las indicaciones actuales para realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos en los pacientes con LMA son las siguientes:

- Primera remisión completa con riesgo citogenético y molecular intermedio o alto (desconocido, cariotipos complejos, del 7, del 5q, FLT3 positivo, cariotipo normal, etc.), y/o enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción o en controles posteriores.
- Segunda remisión completa o más.
- Antecedente de enfermedad hematológica.^[1]_[SEP]
- Leucemia secundaria a tratamiento previo.^[1]_[SEP]
- Falla inducción.
- Leucemia Promielocítica Aguda: Segunda remisión completa o más.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la caracterización citogenética por cariotipo convencional de los pacientes con leucemia mieloide aguda, de la clínica FOSCAL, Bucaramanga, Santander y su efecto en la supervivencia global y supervivencia libre de eventos?

Hipótesis

- **H0:** Los pacientes con alteraciones citogenéticas de riesgo intermedio y desfavorable, tienen igual supervivencia y riesgo de recaída que los pacientes con riesgo favorable.
- **H1:** Los pacientes con alteraciones citogenéticas de riesgo intermedio y desfavorable, tienen menor supervivencia y mayor riesgo de recaída que los pacientes con riesgo favorable.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la asociación de la caracterización citogenética por cariotipo convencional con la mortalidad y la recaída en los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda, en la clínica FOSCAL, Bucaramanga, Santander desde el 1 de enero de 2009 hasta el 30 de junio de 2021.

Objetivos específicos

- Describir el perfil sociodemográfico, clínico y terapéutico (esquemas de quimioterapia) y su respuesta al tratamiento, en la cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda de la clínica FOSCAL
- Caracterizar y realizar análisis comparado de la leucemia mieloide aguda secundaria respecto a su supervivencia global y riesgo de recaída con la leucemia mieloide aguda de Novo.
- Describir la supervivencia global, libre de eventos, incluidos los pacientes llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos con LMA de la clínica FOSCAL
- Identificar factores de asociación pronósticos en la cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda de la clínica FOSCAL, la supervivencia global y supervivencia libre de eventos.

Metodología

Tipo de estudio

Análisis secundario anidado del estudio "Registro epidemiológico de pacientes adultos con Leucemia mieloide aguda", que se desarrolla en la fundación oftalmológica de Santander – FOSCAL, investigadora principal: Dra. Claudia Lucía Sossa Melo

Población

Registro de base de datos anonimizada de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LMA, atendidos en la clínica FOSCAL durante el período de tiempo comprendido entre 1 de enero de 2009 hasta el 30 de junio de 2021.

Centro de enrolamiento: FOSCAL-Fundación Oftalmológica de Santander-Carlos Ardila Lulle.
Ciudad: Floridablanca-Santander-Colombia.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LMA realizado en la Clínica FOSCAL
Criterios de exclusión	Pacientes menores de 18 años, incluidos en la base de datos anonimizada de LMA

Cálculo de tamaño muestral

Los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, el cual se haya realizado entre las fechas de 1 de enero de 2009 hasta el 30 de junio de 2021, conformarán la muestra para el análisis estadístico. "se calculó un tamaño de muestra para un RR 1,9 con un poder del 80% con una mortalidad de los pacientes clasificados como alto riesgo citogenético del 87.8% comparado con los pacientes de bajo riesgo con mortalidad del 46% y un nivel de significancia Alpha de 0,05, Obteniéndose una muestra mínima de 24 pacientes en cada grupo para una muestra total de 48 pacientes, asumiendo una perdida de pacientes del 10%. Estos parámetros se calcularon en base a la información del artículo. (39)

Recolección de información

La recolección de datos tuvo en cuenta variables sociodemográficas, clínicas, de laboratorio, inmuno morfológicas, citogenéticas y moleculares, que se obtuvieron por medio de un formato de recolección de datos. Se tomó como fuente de información la base de datos de alta calidad de LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA del servicio de hematología de la FOSCAL.

Para la ejecución del presente proyecto se realizó un análisis anidado al registro de los pacientes recolectados en el proyecto “Registro epidemiológico de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda”, investigadora principal Dra. Claudia Lucia Sossa Melo. Análisis que tendrá en cuenta el periodo de tiempo comprendido entre el 01 de enero de 2009 y 31 de enero de 2021.

Variables

Se registrarán las variables sociodemográficas, clínicas al diagnóstico, los esquemas de tratamientos utilizados. Además, se incluirá los datos clínicos relacionados a la sobrevida global y libre de enfermedad de los pacientes.

Tabla 6 Variables del estudio

Grupo	Datos por recopilar
Sociodemográficas	Fecha de nacimiento, edad, sexo
Tratamiento	Esquema de tratamiento recibido, recaída, esquema de tratamiento de primera línea, fase de tratamiento previa recaída, enfermedad refractaria primaria, trasplante,
Sobrevida global	ECOG, subtipo de LMA, alteraciones genéticas, conteo de leucocitos, tiempo hasta remisión completa, falla en lograr remisión completa, estado refractario secundario o posterior a trasplante, porcentaje de blastos en médula ósea, niveles de hemoglobina, neutrófilos, leucocitos, linfoblastos y transaminasas

Plan de procesamiento y análisis de datos

Inicialmente, se ejecutó un análisis univariado con el fin de caracterizar la población de estudio con respecto a las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas y la sobrevida global de los pacientes con leucemia mieloide aguda. Se describieron las variables numéricas empleando medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartil para aquellas que no tengan distribución normal. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias relativas y porcentajes.

Se realizó un análisis bivariado para establecer la asociación de las variables explicatorias con las variables de resultado: supervivencia global, supervivencia libre de eventos, y citogenética, enfermedad medible residual, tipo de esquema quimioterapéutico recibido y leucemia primaria .

Para todas las comparaciones se tuvo como referencia un nivel de significancia $\alpha = 0.05$. Se realizó el cálculo de medidas de efecto de Hazard Ratio (HR) y sus respectivos IC al 95%, junto con el cálculo de sus valores de p. Se escogerán las variables candidatas para el ajuste de los HR en un modelo multivariado, cuyo valor de p fue menor de 0.2. Se tomará como gold estándar la prueba; adicionalmente se evaluará la capacidad discriminatoria mediante el calculo del área bajo la curva ROC. Todos los procesos estadísticos se ejecutaron con el paquete informático STATA 14

Consideraciones éticas

Desde el punto de vista ético, la presente investigación se fundamenta en los principios establecidos en la Declaración de Helsinki que la Asociación Médica Mundial ha promulgado. Dicha Declaración es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos, incluyendo la investigación del material humano o de información identificable. En el contexto establecido anteriormente, en el presente estudio se tendrá en cuenta, además de los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, lo contemplado en la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Teniendo en cuenta los principios éticos y dando cumplimiento al Artículo 6 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, se considera que el presente estudio no afectará el principio de no maleficencia, ya que en este estudio no se producirá daño hacia los usuarios involucrados en el mismo, no se realizarán cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagará personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible. Así mismo no se afectará el principio de autonomía, ya que en este estudio de cohorte de tipo retrospectivo los eventos a evaluar

posiblemente ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los usuarios involucrados

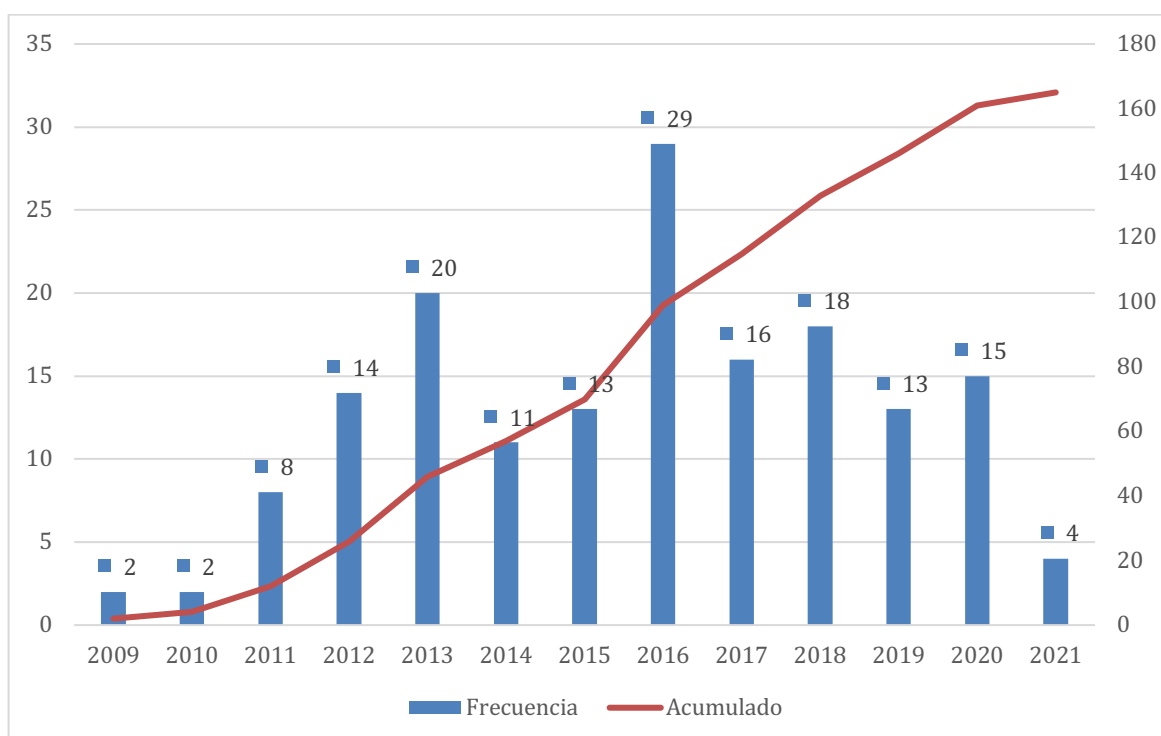
Con respecto al principio de Justicia no se verá afectado, ya que no se expondrá a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se sacará ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los usuarios con motivo de esta investigación.

Este estudio no afectará el principio de Beneficencia, no causará daños o lesiones a los usuarios. Los beneficios para las personas están derivados de los resultados de este estudio, ya que permitirá la obtención de nuevo conocimiento y así mismo favorece la mejora de la calidad del cuidado, y la toma de decisiones con relación al tratamiento en este tipo de población. Esta investigación se desarrollará y se ejecutará por médicos especialistas en hematología y médicos en proceso de formación como internistas quienes tienen experiencia en el manejo de las patologías de los sujetos evaluados y el conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos.

Resultados

Entre el 1 de enero de 2009 y 30 de junio 2021 se registraron 165 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda atendidos en la clínica FOSCAL. En este periodo de tiempo el año 2016, ha sido el año con la mayor cantidad de pacientes atendidos en la institución. En los transcurrido del año actual, se han diagnosticado 4 pacientes.

Figura 1. Número de casos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda por año atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



Resultados para el primer objetivo específico: Describir el perfil sociodemográfico, clínico y terapéutico (esquemas de quimioterapia) y su respuesta al tratamiento, en la cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda de la clínica FOSCAL

En la población objeto, el 50.9% eran mujeres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 70 (RIQ 46-72). El hogar fue la ocupación referida con mayor frecuencia (33.3%) y en una proporción similar el trabajador asalariado (32.7%); mientras que el 12.1% de la población se encontraba cesante. Para los trabajadores que desempeñaban una actividad considerada como de riesgo ocupacional para el desarrollo de LMA (n=11, 6.6%), el Trabajo en laboratorios químicos y trabajo de producción

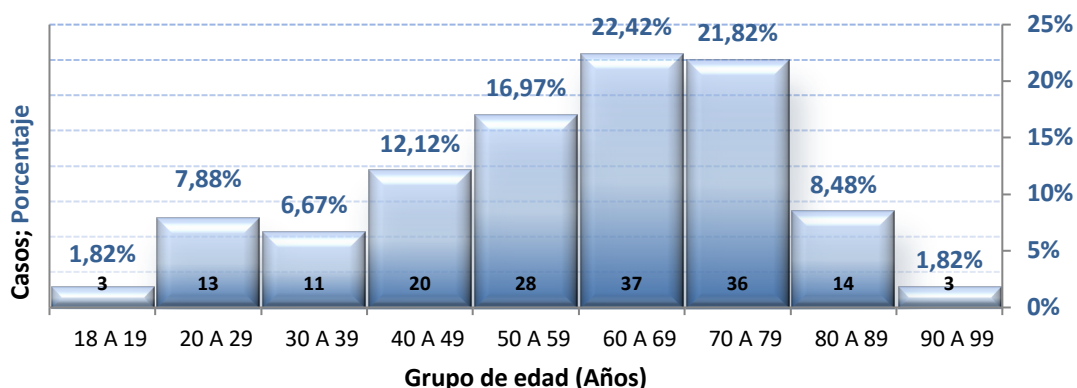
farmacéuticos y pinturas se presentó en proporciones iguales del 36.3% . Las características basales de los pacientes del estudio se encuentran en la Tabla 7.

Tabla 7. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

Característica	n = 165	100%
Sexo		
Sexo femenino	84	50.9
Edad al diagnóstico		
Mediana (RIQ)	70 (RIQ 46-72)	
Ocupación		
Trabajador asalariado	54	32.7
Trabajador independiente	21	12.7
Hogar	55	33.33
Estudiante	5	3.03
Cesante	20	12.1
Pensionado	6	3.64
Exposición ocupacional		
Ganadería	1	9%
Agricultura	2	18.1
Trabajo en laboratorios químicos	4	36.3
Trabajo de producción (farmacéuticos, plásticos, cauchos sintéticos, pinturas, procesamiento de aceite)	4	36.3
ECOG		
< 2	116	70.3
≥ 2	49	29.7
Comorbilidades		
HTA	20	12.1
Diabetes mellitus	7	10.7
Dislipidemia	3	1.8
Hipotiroidismo	5	3
Osteoporosis	3	1.8
Artritis reumatoide	2	1.2
IMC n=142/165		
< 18.5	2	1.4
18.5 - 24.9	76	53.2
25-29.9	55	39.7
≥ 30	9	6.3

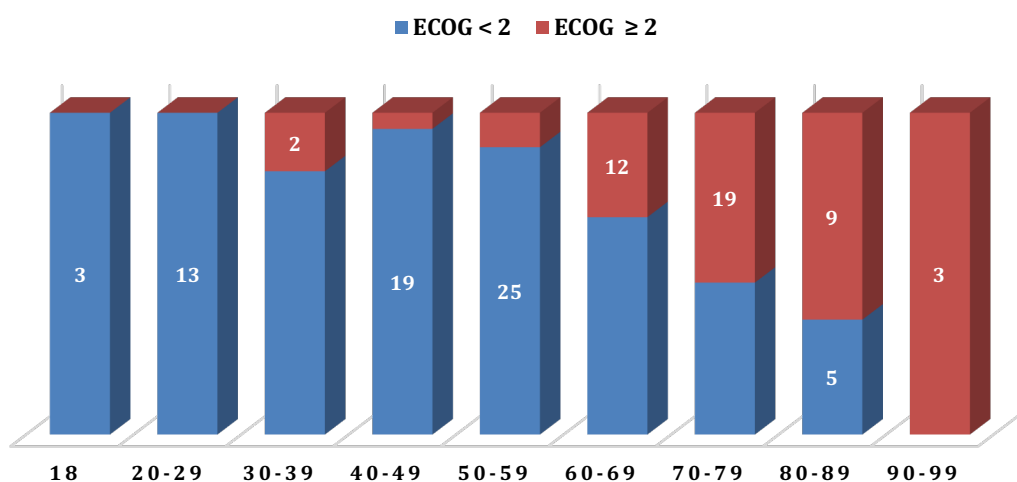
El paciente más joven fue diagnosticado a la edad de 18 años y el de mayor edad a los 95 años. La mayoría de los casos de LMA se observaron entre los 60 y 79 años. (ver figura 2)

Figura 2. Distribución de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo a rangos de edad



La funcionalidad de los pacientes previo al diagnóstico se evaluó mediante la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), encontrando que la mayoría de los pacientes estaban clasificados como ECOG ≤ 2 (70.3%), sin embargo, se puede observar que el ECOG de los pacientes empeoraba con la edad (Figura 3).

Figura 3. Distribución de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo al ECOG según rangos de edad



Respecto a las comorbilidades presentes al diagnóstico, las más frecuentes fueron hipertensión arterial 20 (12.1%), seguido por la diabetes mellitus 7 (10.7%) e hipotiroidismo 5 (3%). Solo 2 pacientes (1.2%) tenían antecedentes de artritis reumatoide. La cardiopatía isquémica,

accidente cerebrovascular, los trastornos psiquiátricos y Enfermedad Renal Crónica (ERC) estadio 3B y enolismo crónico se presentaron con baja frecuencia con un porcentaje del 0,6% para cada una de las anteriores mencionadas. La mayoría de los pacientes (53.2%) se encontraban con peso normal (IMC <25) de acuerdo a la clasificación OMS.

Entre las características clínicas presentes al diagnóstico, el 53.7% tuvieron fiebre y de los pacientes en quienes se logró documentar el foco, el sitio más común fue pulmonar (21%), seguido de tejidos blandos (13.7%) y urinario (9.1%). Un 18% debutó con hemorragias y los lugares más frecuentes de sangrado fueron el sistema digestivo (4.24%) y sistema nervioso central (1.82%). 6 pacientes (3.8%) mostraron trombosis venosa profunda al momento del diagnóstico. (ver tabla 8)

Tabla 8. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

Características Clínicas	n	%
Fiebre	87	53.8
Sitio de infección	44	50.5
Pulmonar	18	21
Tejidos blandos	12	13.7
Urinario	8	9.1
Otros	6	6.8
Hemorragia	29	18
Gastrointestinal	7	4.2
Sistema nervioso central	3	1.8
Trombosis	6	3.8
Compromiso extramedular	57	34.5
Hepatomegalia	27	16.4
Esplenomegalia	27	16.4
Cutánea	7	12.2
Adenomegalias	4	7

Presentaron compromiso extramedular 57 pacientes (34.5%), hepatomegalia y esplenomegalia fueron presentadas en igual proporción por 16.4% de los pacientes. 7 pacientes (12.2%) tenían compromiso en piel y solo en 4 pacientes (7%) se describió compromiso adenopático. Se destaca que un paciente presentó infiltración simultánea a nivel de mucosa gingival, piel y SNC.

Tabla 9. Características paraclínica presentes al diagnóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

Laboratorio	Mediana	RIQ	Rango Min -Max
Hemoglobina	8.3 mg/dl	7,5-9,4	3-14.7
Leucocitos	8 x 10 ⁹ / mm ³	2.54-46.67	1-221
Plaquetas	53 x 10 ⁹ / mm ³	25-96	1-300
Blastos SP	25	19-56	0-98
Blastos en MO	50	30-71	0-95
Neutrófilos	16	5-33	0-92
LDH	402	238-661	152-5000

Con respecto a las alteraciones en el hemograma, se encontró que la mediana de hemoglobina fue 8.3 mg/dl con un rango mínimo de 3 y máximo de 14.7 gr/dl, la mediana de conteo de leucocitos de 8000/mm³, con un rango máximo de hasta 221.000 leucocitos/mm³ y plaquetario de 53.000/mm³. La mediana del porcentaje de blastos en sangre periférica fue del 25%. En cuanto a variables bioquímicas se evaluó la LDH encontrando una media de 402 y encontrando llamativamente un rango máximo de hasta 5000U/L.

De los 165 pacientes, a 155 de ellos se les realizó biopsia de medula ósea, con una mediana de blastos de 50% (RIQ 30-71).

Tabla 10. Numero de cariotipos realizados y resultados al momento del diagnóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

Característica	n=165	100%
Cariotipo	121	73,3
Normal	60	49,6
Anormal	55	45,4
No valorable	6	5

En cuanto, a la citogenética, 121 pacientes (73.3%) reportaban cariotipo, de los cuales el 5% eran no valorables por no crecimiento, el cariotipo normal se encontró en el 49.6% (Tabla 10)

Tabla 11. Número de pruebas moleculares realizadas por año al momento del diagnóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

Año	FLT3		NPM1		CEBPA		Total
	Realizado	Positivo	Realizado	Positivo	Realizado	Positivo	
2015	1 (2.6)	-	1 (2.7)	1 (100)	1 (3.0)	-	3(2.7)
2016	4 (10.3)	-	4 (10.8)	-	1 (3.0)	-	9(8.2)
2017	5 (12.8)	-	4 (10.8)	-	4 (12.1)	-	13 (11.9)
2018	8 (20.5)	-	7 (18.9)	1 (14.2)	6 (18.1)	1 (16.7)	21 (19.2)
2019	10 (25.6)	2(20)	10 (27)	1 (10)	10(30.3)	1 (10.0)	30 (27.5)
2020	9 (23.1)	-	9 (24.3)	-	9(27.2)	1 (11.1)	27 (24.8)
2021	2 (5.1)	1 (50)	2 (5.4)	-	2(6.0)	1 (50.0)	6 (5.5)
Total	39 (100)	3 (7.7)	37 (100)	3 (8.1)	33 (100)	4 (12.1)	109

Al 28.5% (n=47) de los pacientes se les realizó al menos una prueba molecular. Durante el periodo 2009 a 2014 no se registra la realización de pruebas moleculares, sin embargo, a partir del 2015 y hasta la fecha se ha incrementado anualmente el número de pruebas solicitadas, alcanzando en el 2020 la mayor cantidad de pruebas.

Tabla 12. Número de pruebas moleculares realizadas por año al momento del diagnóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

Año	FISH T:8:21		FISH ETO/AML		FISH MY11/CBF		FISH TP53		Total
	Realizado	Positivo	Realizado	Positivo	Realizado	Positivo	Realizado	Positivo	
2017	1 (12.5)	-	-	-	1 (7.14)	-	-	-	2 (4.7)
2018	-	-	-	-	1 (7.14)	-	-	-	1 (2.3)
2019	2 (25)	-	4 (44.5)	-	5 (35.7)	2 (40)	3 (27.3)	1 (33.3)	14 (33.3)
2020	5 (62.5)	-	5 (55.5)	-	7 (50.0)	2 (33.3)	7 (63.3)	-	24 (57.1)
2021	-	-	-	-	-	-	1 (9)	-	1 (2.3)
Total	8 (100)		9 (100)		14 (100)	4 (28.5)	11 (100)	1 (9.0)	42

Las pruebas más solicitadas al diagnóstico fueron FLT3, NPM1 y CEBPA en 39, 37 y 33 pacientes respectivamente, con una positividad de 7.7%, 8.1 y 12.1% en cada una de ellas. TP53 y FISH MY11/CBF se halló positiva en 1 (9%) de 11 y 4 (28.5%) de 14 pruebas solicitadas. Las mutaciones concurrentes

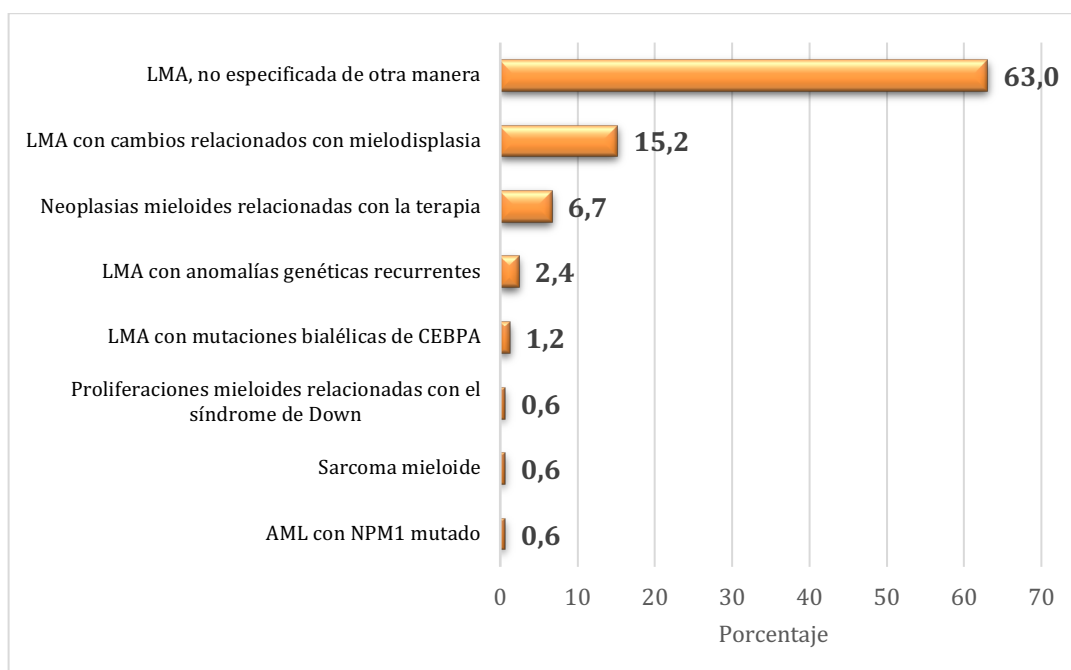
se encontraron en un paciente con FLT3 y NPM1 positivo y otro paciente con FLT3 y CEBPA positivo. (Tabla 11 y Tabla 12).

Tabla 13. Distribución de los subtipos de LMA según la clasificación FAB de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

Clasificación FAB	n=144	87,2%
M0	30	20,8
M1	26	18
M2	48	33,3
M4	5	3,4
M5	23	15,9
M6	2	1,3
otro	9	7

Según la clasificación citomorfológica de LMA del grupo cooperativo Franco-americano-británica (FAB) el 33% de los pacientes pertenecían al subtipo con maduración M2, 20.8% mínimamente diferenciada M0, 18% sin maduración M1 y 15.3% en la LMA monoblástica M5. En 21 pacientes no se reportó el dato (Tabla 13).

Figura 4. Distribución de los subtipos de LMA según la clasificación de la OMS 2016 de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



La categorización de los casos según la clasificación de la OMS de 2016, reveló que el 63% de los pacientes pertenecía al grupo de LMA no especificada de otra manera, 15.5% a LMA con cambios relacionados con mielodisplasia, 6.67% a neoplasias mieloides relacionadas con la terapia y entre los grupos de buen pronóstico 4 pacientes (2.42%) fueron clasificados como anomalías recurrentes, (2 pacientes con subtipo CFBF-MYH11, y un con T:8:21 y T:6:9 respectivamente por cariotipo) y 2 pacientes (1.21%) como LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA. Se destaca que un paciente fue clasificado en el grupo de proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down. (Figura 4)

Tabla 14. Distribución de las categorías del riesgo según MRC 2010 Y ELN 2017 al momento del diagnóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

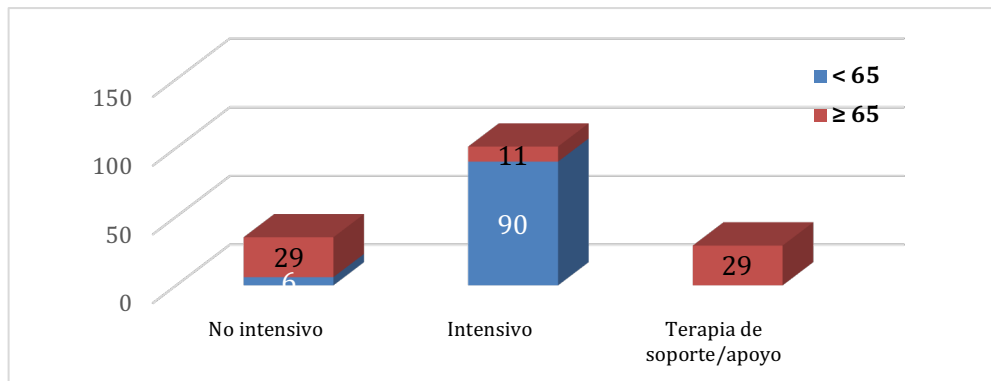
Característica	Total	Edad (mediana-RIQ)
MRC2010	115/165 (69.7%)	
Favorable	3 (1.8)	41 (32-53)
Intermedio	80 (48.4)	57 (42.5-66)
Adverso	32 (19.3)	59 (44.5-71)
No realizado	50/165 (30.3%)	-
ELN 2017	70/165 (42.4)	
Favorable	8 (11.4)	44 (37.5-51)
Intermedio	26 (37.1)	58.5 (42-64)
Adverso	36 (51.4)	58 (44-71)
No realizado	95/165 (57.5%)	-

Según la estratificación de riesgo de la Medical Research Council (MRC), la mayoría de los pacientes se encontraban clasificados como riesgo intermedio (n=80, 48,4%), seguido de riesgo adverso (n=32, 19.3%) y favorable (n=3, 1.8%). En nuestra serie se identificó que los pacientes con un rango de edad entre los 32 y 53 años con una media de 41 suelen ser clasificados como riesgo favorable según MRC. Así mismo los pacientes que se encontraban entre los 42 y 71 años suelen ser clasificados como riesgo intermedio o adverso con una mediana de edad de 54 y 59 años respectivamente (Tabla 14).

Se logró establecer la estratificación del riesgo según las recomendaciones de European Leukemia Net (ELN) 2017, en el 42.4% de los pacientes. Se encontró que el grupo de mayor

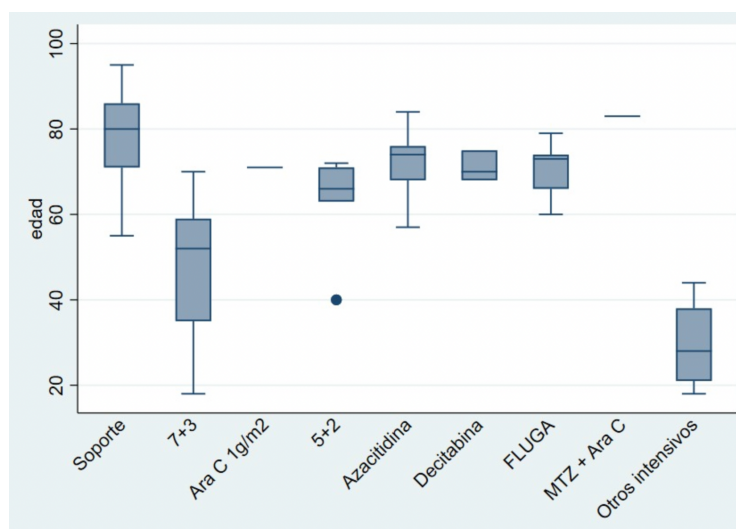
representación fue el riesgo adverso (n=36, 51.4%), seguido del intermedio (n=26, 37.1%) y favorable (n=8, 11.4%). Se logro identificar que similar a la clasificación del MRC, los pacientes clasificados como favorables eran más jóvenes (mediana de edad de 48 años, RIQ 37,5-51) que los clasificados como riesgo intermedio o adverso con rango de 42 a 71 años (Tabla 14).

Figura 5. Distribución del tipo de tratamiento por los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, según rangos de edad



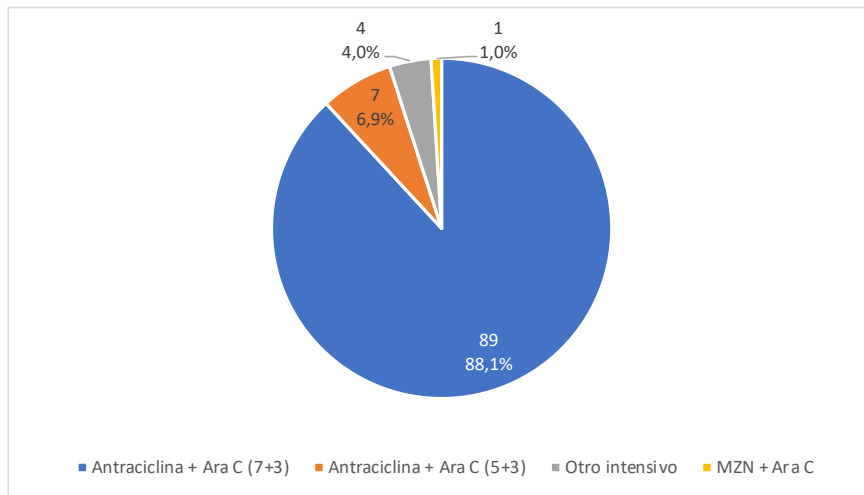
A 136 (82.4%) pacientes se les indico manejo con quimioterapia. Del tratamiento administrado, se encontró que el 74.2% (n=101) de los pacientes recibieron quimioterapia intensiva, principalmente en el grupo de pacientes menores de 65 años (n=90, 89.1%) y en aquellos que tenían un ECOG<2 (n=89,76.2%) vs ECOG ≥ 2 (n=12,24.5%). Finalmente, al 17.5% (n=29) se indicó terapia de soporte/apoyo, de este grupo todos los pacientes eran mayores de 65 años (Figura 5).

Figura 6. Distribución de la edad de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido por los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de



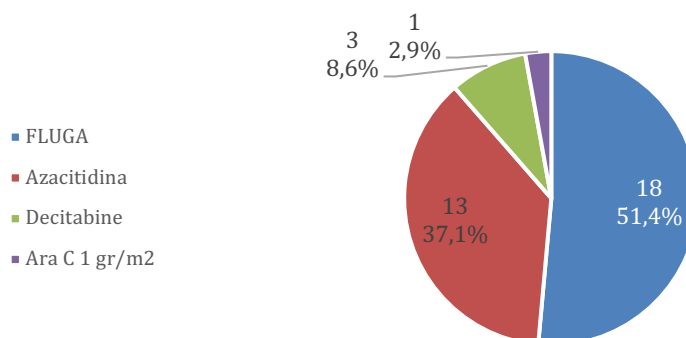
Entre los protocolos definidos como esquema intensivo, el más frecuentemente suministrado fue el protocolo 7+3 (antraciclinas + Ara C) al 88.1% de los pacientes con una mediana de edad de 52 años, en 4 pacientes (4.0%) no se registró el esquema y 1 solo (0.99%) recibió protocolo Mitoxantrona 20mg día 1 más Arabinósido de citosina 200mg día 1-5 (Figura 6 y Figura 7)

Figura 7. Distribución de los esquemas de quimioterapia intensivos administrados los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



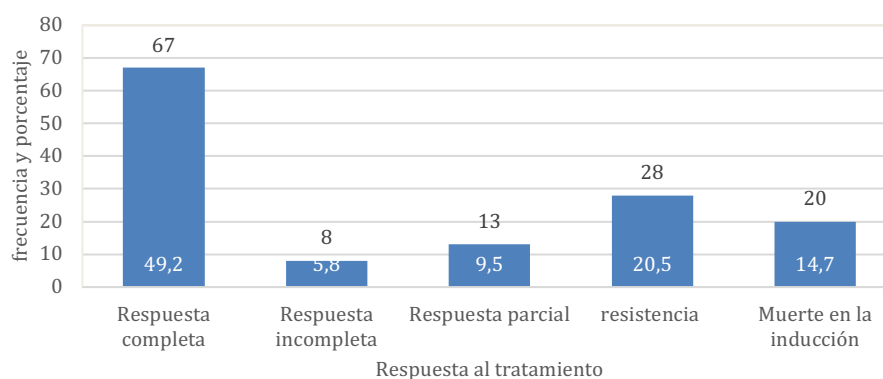
De los pacientes con esquemas no intensivos el protocolo más común fue FLUGA (n=18, 51.4%) seguido de hipometilantes así: Azacitidina (n=13, 37.1%) y Decitabina (n=3, 8.6%) con una mediana de edad de 73, 72 y 70 años respectivamente (Figura 8).

Figura 8. Distribución de los esquemas de quimioterapia no intensivos administrados a los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



Respecto a la respuesta al primer ciclo de inducción de tratamiento, en general, La Figura 9 muestra que la Respuesta Completa (RC) se obtuvo en el 49.2% (n=67) de los pacientes, seguido de resistencia (n=28, 20.5%) y muerte (n=20, 14.7%). La muerte temprana (≤ 15 días) se presentó en 8 pacientes (40%) y el choque séptico de origen pulmonar fue la principal causa de muerte. (16-30 post-inducción).

Figura 9. Respuesta a la inducción de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021,



Al evaluar la respuesta por protocolo, en la Figura 10 se puede observar que la respuesta completa e incompleta fue alcanzada por el 67.4% (n=60) de los pacientes que recibieron esquema intensivo con antraciclinas + Ara C (7+3), mientras que en los esquemas no intensivos solo 8 pacientes (22.8%) alcanzaron la respuesta completa con FLUGA (n=6, 33.3%) y Azacitidina (n=2, 16.7%). No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y la respuesta ($p =$ indeterminada).

Figura 10. Distribución del tipo de respuesta de acuerdo con el tipo de tratamiento administrado a los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

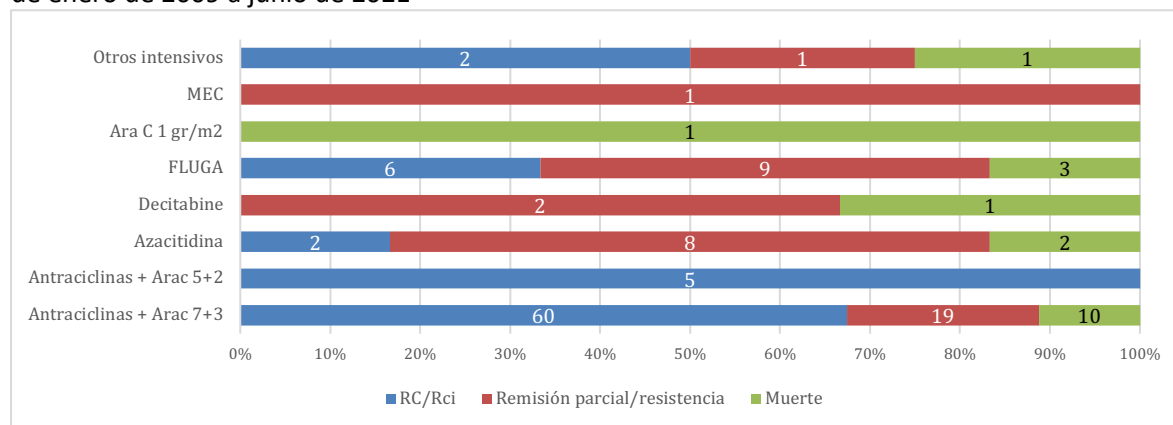


Tabla 15. Distribución de los pacientes que recibieron más de un ciclo de inducción con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

Tratamiento	n (%)	RC/Rci	RP/Resistencia	Muerte	No dato
Segundo ciclo de inducción	23				
Antraciclina + Ara C (7+3)	14 (60)	3 (21.4)	9 (64.2)	-	2 (14.2)
FLUGA	3 (13.0)	-	2 (66.7)	-	1 (33.3)
Azacitidina	4 (17.3)	-	-	-	4 (100)
HIDAC	1 (4.3)	1 (100)	-	-	-
Antraciclina + Ara C (5+2)	1 (4.3)	-	-	-	1 (100)

De los 136 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción, 87 pacientes (63.9%) lograron recibir esquema de consolidación 1. De este grupo 70 pacientes (80.4%) alcanzaron consolidación 2 y finalmente 32 pacientes (45.7%) recibieron consolidación 3. Los esquemas de tratamiento para cada una de las consolidaciones se describen en las Figura 11, Figura 12 y Figura 13.

Figura 11. Distribución de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido en consolidación 1

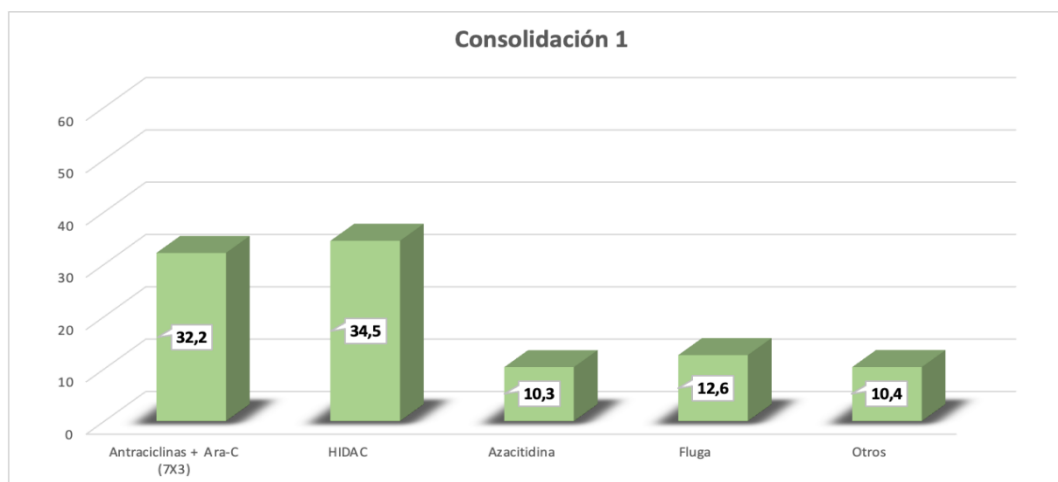


Figura 12. Distribución de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo al tipo de tratamiento recibido en consolidación 2

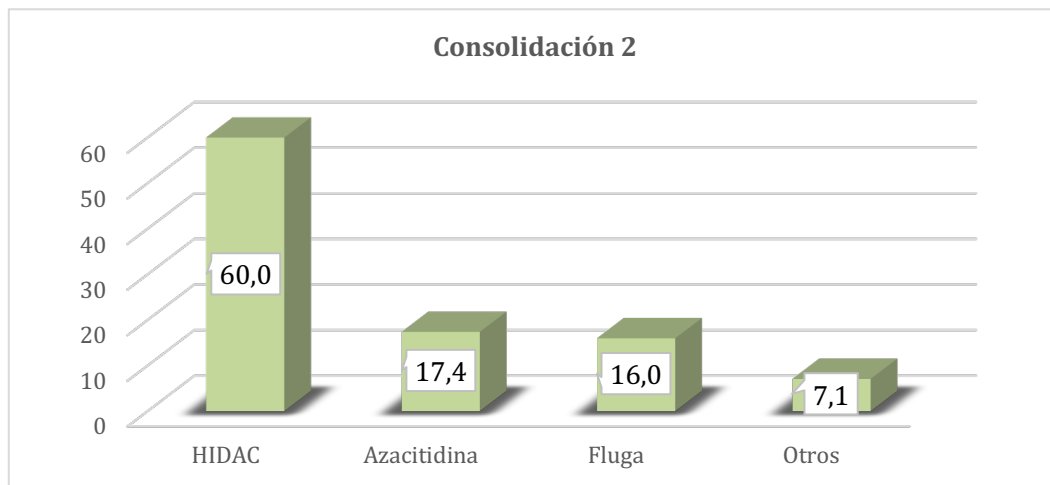
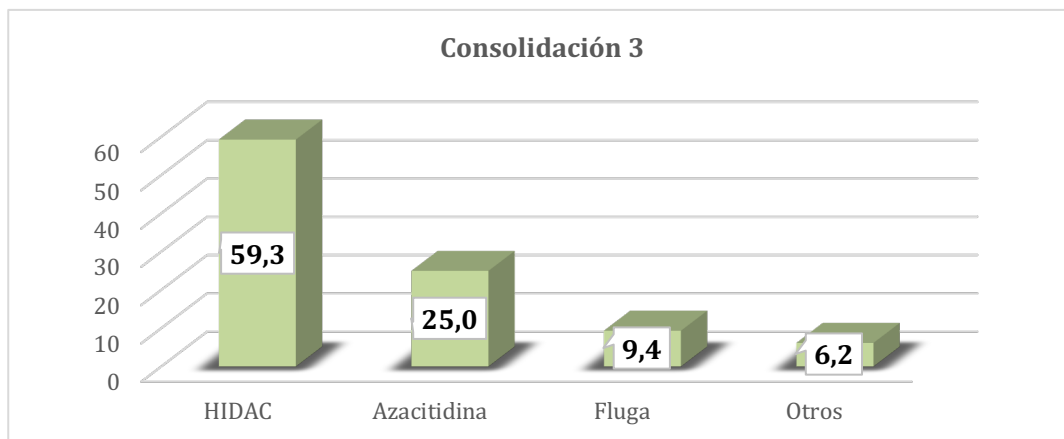


Figura 13. Distribución de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, de acuerdo al tipo de tratamiento recibido en consolidación 3



A segunda línea de tratamiento fueron llevados 26 pacientes (19.1%) 8 pacientes (30.8%) en RC/RCi EMR+, 3 (11.5%) con EMR negativa y 15 (57.7%) pacientes en respuesta parcial o resistencia. El esquema FLAGIDA (n=15, 57.7%) fue el más utilizado, alcanzando respuesta completa el 66.7% de ellos. Finalmente solo 5 (19.2%) pacientes recibieron una tercera línea de tratamiento, la mayor parte con protocolo MEC (n=2, 50%) con evaluación de la respuesta en remisión parcial o resistencia en todos estos (Tabla 16).

Tabla 16. Distribución de los pacientes que recibieron más de una línea de tratamiento, con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

Segunda línea	26	RC/RCI	RP/Resistencia	Muerte
FLAGIDA	15 (57.7)	10 (66.7)	3(20.0)	2 (13.3)
Antraciclina + Ara C (7+3) + MIDOSTAURINA	1 (3.9)	-	1 (100)	-
Azacitidina	5 (19.2)	2 (40.0)	3 (60)	-
Decitabina	1 (3.90)	-	-	-
MEC	2 (7.7)	1 (50)	1 (50)	-
FLUGA	1 (3.9)	-	1	-
Tercera línea	5			
MEC	2 (50)	-	2 (100)	-
FLUGA	1 (25)	-	1 (100)	-
HIDAC	1 (25)	1 (100)	-	-

Para consolidar la respuesta alcanzada, 30 pacientes fueron llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), en igual proporción de género, la mediana de edad fue 44 años. De acuerdo a la estratificación del riesgo según MRC 2010, la mayoría fueron clasificados como riesgo intermedio (n=22, 73.3%). El motivo más frecuente de indicación de TPH fue el riesgo citogenético intermedio en primera remisión (n=9,30%) seguido EMR+ al final de la inducción (n=8,26.7). De todos, 25 fueron llevados en RC con EMR -, 3 en RC con EMR+, 1 en 2 RC con EMR- después de 2 líneas de tratamiento y 1 paciente fue llevado refractario con 12% de blastos en médula ósea a pesar de 3 líneas de tratamiento. Se realizaron 28 TPH Alogénico (19 Alogénicos y 9 Haploidéntico) y solo 2 trasplantes Autólogos. El acondicionamiento mieloablativo se realizó en 19 pacientes siendo el TT/BU/FLU el régimen mas comúnmente utilizado y la fuente de SP se utilizó en el 100% de los pacientes, 28 pacientes mantienen respuesta completa, 1 paciente presento recaída tardía y el paciente que se trasplantó refractario no alcanzo respuesta a la evaluación postrasplante, a pesar que inicialmente mejoró recuentos hematológicos, y falleció 97 días pos trasplante por enfermedad refractaria (Tabla 17).

Tabla 17. Caracterización de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021, con indicación de trasplante

Variable	n=30 (100%)
Motivo de la indicación	
Riesgo citogenético intermedio	7(23,3)
EMR+ al final de la inducción	7(23,3)
Antecedente de enfermedad hematológica	7(23,3)
Riesgo citogenético adverso	5(16,6)
Recaída	1(3,3)
LMA bifenotípica	2(6,6)
LMA relacionada a terapia	1(3,3)
Realizados	30
Autólogos	2(6,6)
Alogénicos	28(93,3)
Alogénico-DNR*	1(3,5)
Alogénico secuencial	1(3,5)
Haploidéntico- TIR	2(7,1)
Alogénico-TIR	6(21,4)
Haploidéntico-mieloablatoivo	7(25)
Alogénico mieloablatoivo	11(39,2)
Tipo de respuesta en la que fue llevado al TPH	
1RCEMR-	25(83,3)
1RCEMR+	3(10)
2RCEMR-	1(3,3)
Resistencia	1(3,3)
Líneas de tratamiento para alcanzar la respuesta al momento del TPH	
1 línea de tratamiento	20(66,6)
2 líneas de tratamiento	8(26,6)
3 líneas de tratamiento	2(6,6)
Acondicionamiento	
IDAFLAG + Melf	1(3,3)
BEA	2(6,6)
BUCY	2(6,6)
BUFLU	4(13,3)
TTBUFLU + CFM	9(30)
TTBUFLU	11(36,6)
Fuente Sangre periférica	30(100)
Respuesta	
Respuesta completa	28 (93.3%)
Recaída	1(3,3)
No respuesta a la valoración	1(3,3)

§

Líneas de tratamiento para alcanzar la respuesta al momento del TPH	
1 línea de tratamiento	20(66,6)
2 líneas de tratamiento	8(26,6)
3 líneas de tratamiento	2(6,6)
Acondicionamiento	
IDAFLAG + Melf	1(3,3)
BEA	2(6,6)
BUCY	2(6,6)
BUFLU	4(13,3)
TTBUFLU + CFM	9(30)
TTBUFLU	11(36,6)
Fuente Sangre periférica	30(100)
Respuesta	
Respuesta completa	28 (93.3%)
Recaída	1(3,3)
No respuesta a la valoración	1(3,3)

Resultados para el segundo objetivo específico: Caracterizar y realizar análisis comparado de la leucemia mieloide aguda secundaria con leucemia mieloide aguda de Novo.

Se encontró que 45 pacientes (27.2%) tenían neoplasias hematológicas primarias, dado principalmente por síndrome mielodisplásico (n=24, 53.3%), síndromes mieloproliferativos (n= 13, 28.9%) y linfomas (n=5, 11.1%). 9 pacientes (5.4%) tenían antecedentes de tumor sólido como principal malignidad. El cáncer de próstata se presentó en el 33% (n=3) en igual proporción al cáncer de mama (Figura 14 y Figura 15)

Figura 14. Distribución de enfermedades que preceden a la Leucemia Mieloide Aguda relacionada a enfermedades hematológicas en los pacientes atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

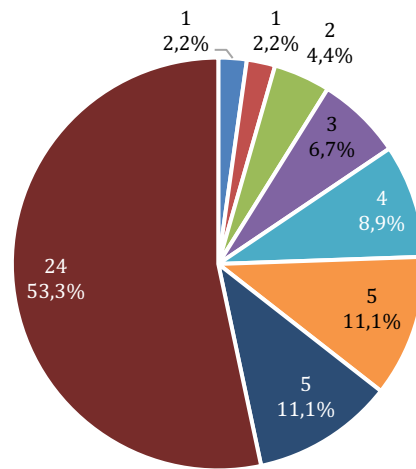
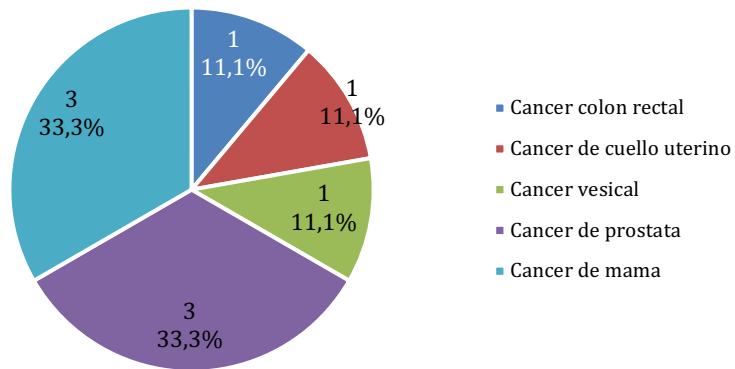


Figura 15. Distribución de enfermedades que preceden a la Leucemia Mieloide Aguda relacionada a terapia en los pacientes atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



En el registro, la mayoría de los casos se definieron como LMA de novo (n=114, 69%), seguida de LMA secundaria a enfermedades hematológicas (LMA-s), (n=40, 24.2%) y LMA relacionada a terapia (LMA-t), (n=11, 6.6%), ver

Tabla 18. Características de los pacientes por subtipo de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021.

Tabla 18. Características de los pacientes por subtipo de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

Características	Tipo de LMA			valor de p
	De novo (n=114, 69.7%)	Secundaria (n=40, 24.2%)	Relacionada a terapia (n=11, 6,6%)	
Mujer	58 (50.8%)	17 (42.5%)	9 (81.2%)	0.7
Hombre	56 (49.12%)	23 (57.5%)	2 (18.8%)	
Edad, mediana RIQ	58.5 (44-71)	65.5 (46.5-74)	66 (60-73)	
< 65años	73 (64.0%)	19 (47.5%)	4 (36.4%)	0.06
≥ 65años	41 (36%)	21 (52.5%)	7 (63.6%)	
ECOG <2	82 (71.9)	29 (72.5)	6 (45.5)	0.2
ECOG ≥ 2	32 (28%)	11 (27.5%)	6 (54.5%)	
IMC < 25	46 (49.5%)	21 (55.3%)	11 (100%)	p-
IMC ≥ 25	47 (30.5)	17 (44.7)	-	
MRC2010				p-
Favorable	3 (2.6%)	0	0	
Intermedio	57(50.0 %)	18 (45%)	5 (45.4%)	
Adverso	14 (12.2%)	14 (35%)	4 (36.3%)	
No dato	40 (35.0)	8 (20%)	2 (18.1%)	
ELN 2017				0.003
Favorable	6 (5.3%)	1 (2.5%)	1 (9.0%)	
Intermedio	22 (19.3%)	1 (2.5%)	3 (27.5%)	
Adverso	17 (14.9%)	14 (35.0%)	4 (36.3%)	
No dato	69 (60.5%)	24 (60.0%)	3 (27.2)	
Tratamiento				< 0.001
Intensivo	79 (69.3%)	18 (45.0%)	4 (36.4%)	
No intensivo	35 (30.7%)	22 (55%)	7 (63.6%)	
Remisión completa después de la inducción	61 (53.4%)	11 (27.5%)	3 (27.2%)	0.005
Remisión parcial/falla	52 (46.0)	29 (72.5)	8 (72.7)	0.007
EMR+ postinducción	65 (57.1%)	23 (57.5%)	6 (54.5%)	0.9
EMR- postinducción	49 (42.9%)	17 (42.5%)	5 (45.5%)	
Recaída	19 (16.7)	7 (17.5%)	1 (9%)	0.8
Realización de TPH	22 (73.3%)	7 (23.3%)	1 (3.3%)	0.6

De los 165 pacientes, 32 (19,3%) estuvieron expuestos a quimioterapia. De los 11 casos diagnosticados como LMA-t, 6 (54,4%) estuvieron expuestos a terapia combinada con radioterapia y quimioterapia citotóxica, 3 (27,2%) solamente recibieron alquilantes, 1 paciente (9%) recibió quimioterapia citotóxica combinada y otro únicamente inhibidores de topoisomerasa (n=1, 9%).

La distribución de género fue uniforme en la LMA de novo, mientras que en los pacientes con LMA-s mostró un predominio masculino (57.5%) y en la LMA-t un predominio femenino (81.2%). En relación con la edad, se puede observar que los pacientes con LMA-s y LMA-t se encontraban principalmente en el grupo de ≥ 65 años comparados con la LMA de novo 52,5% y 63.6% vs 35.9% respectivamente, sin embargo, no fue estadísticamente significativo ($p=0.06$).

Los pacientes con LMA-t se relacionaron con un peor estado funcional (ECOG >2) (54.5%) frente a los pacientes con LMA-s y de novo 27.5% y 28%, respectivamente ($p=0.2$).

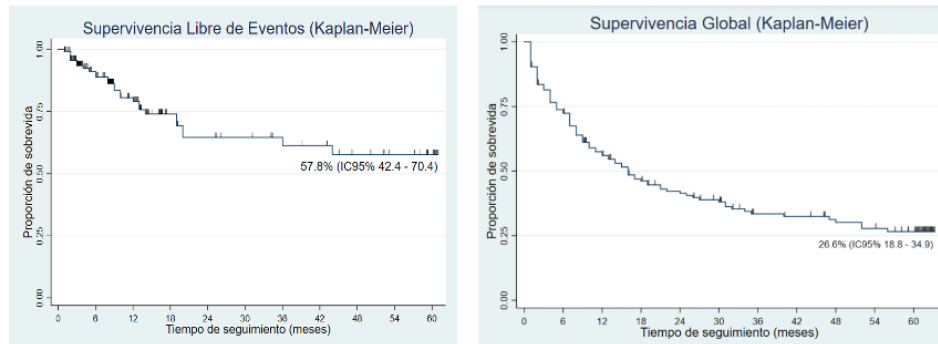
Ningún paciente con LMA-s y LMA-t fueron clasificados como riesgo favorable según MRC 2010, comparado con 3 pacientes (2.6%) en el grupo de las LMA de novo, de este último el 49.5% pertenecía al riesgo intermedio, pero no fue estadísticamente significativa. Cuando se realiza la categorización del riesgo por ELN 2017, se observa que hay una reclasificación para el grupo favorable en todos los subtipos de leucemia, llamando la atención que 1 paciente en LMA-s fue por positividad de CEBPA y 1 paciente en la LMA-t por FISH MY11/CBFB positivo.

La quimioterapia intensiva fue más comúnmente administrada en las LMA de novo (69.3%) que en los pacientes con n LMA-s y LMA-t (45.9% y 36.4%, respectivamente ($p= 0.05$). Acerca de la respuesta a la inducción, se encontró que los pacientes con LMA de novo alcanzaban con mas frecuencia respuesta completa vs los pacientes con LMA-s y relacionada a terapia (53.4% vs 27.5% vs 27.2% respectivamente, $p=0.007$).

De todos los subtipos de LMA, los pacientes que conformaban el grupo de LMA de novo fueron quienes se llevaron más a trasplante de progenitores hematopoyéticos frente a LMA-S Y LMA-t , pero sin alcanzar significancia estadística ($p=0.6$).

Resultados para el tercer objetivo: Describir la supervivencia global, libre de eventos, incluidos los pacientes llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos con LMA de la clínica FOSCAL

La supervivencia libre de eventos estimada a 60 meses en toda la cohorte fue de 57.8% con (IC 95% de 42.4 - 70.4) con una caída drástica entre los 18 a 20 meses. La mediana de supervivencia global

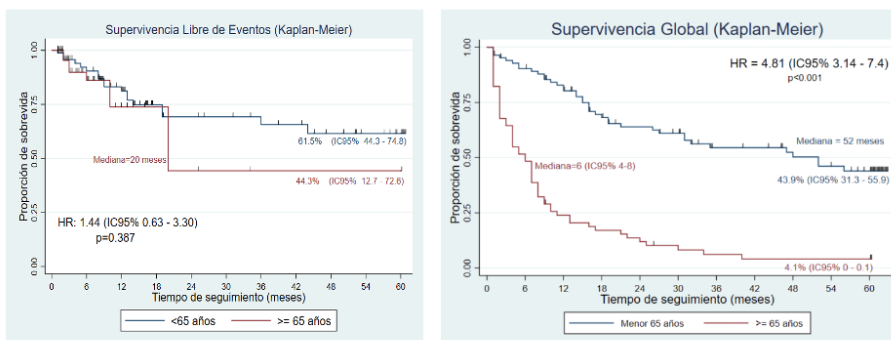


a 5 años es del 26.6% (IC95% 18.8 – 34.9) observándose un pico de mortalidad en los primeros 18 meses con una disminución de la velocidad de muerte a partir de ese momento.

Figura 16. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

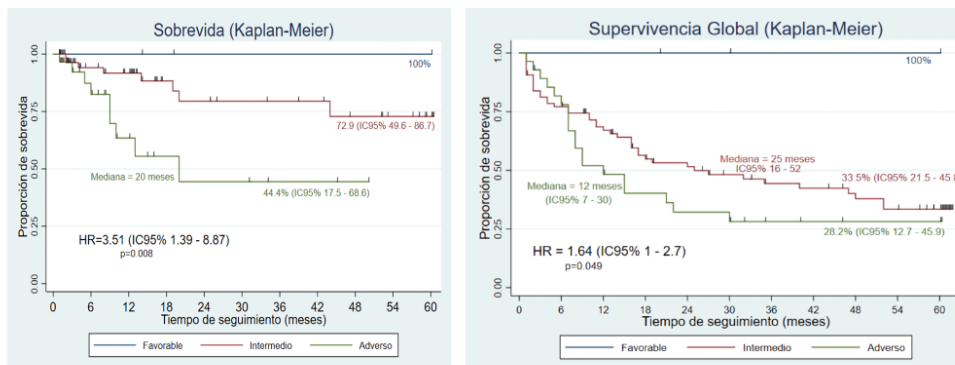
Al tener en cuenta factores pronósticos clínicos-biológicos como el grupo de edad, se puede notar que en los primeros 18 meses, la supervivencia libre de eventos muestra el mismo comportamiento para los pacientes < 65 años y ≥65 años y posteriormente se observa una mayor tendencia a menor supervivencia libre de eventos en el grupo de pacientes mayores de 65 años, sin embargo no es estadísticamente significativo. En cambio en lo que respecta a la SG a 60 meses, se puede observar una mediana de 52 meses frente a 6 meses en los pacientes menores de 65 años comparados con los mayores, siendo estadísticamente significativo (HR: 4.81; IC95% 3.14-7.4, P <0.001).

Figura 17. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global por grupos de edad de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



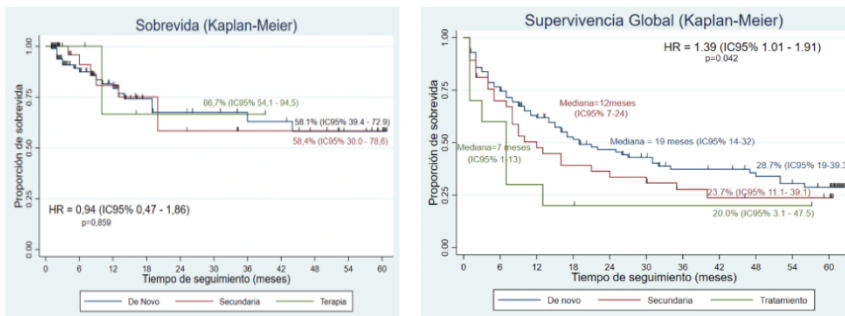
Respecto a la supervivencia libre de eventos y la estratificación citogenética del riesgo por MRC2010 se puede observar cómo se separan las curvas desde el primer mes con peores desenlaces en los pacientes categorizados como riesgo adverso (HR: 3.5 IC95% 1.39-8.87, $p=0.008$), siendo esto estadísticamente significativo, así mismo este grupo de pacientes tiende a presentar 1.64 veces más probabilidades de tener menor supervivencia global a 60 meses comparado con los pacientes de riesgo intermedio y adverso, (HR: 1.64; IC95% 1-2.7, $p=0.049$) sin embargo no obtuvo significancia estadística.

Figura 18. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global por estratificación de riesgo citogenético según MRC 2010 de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



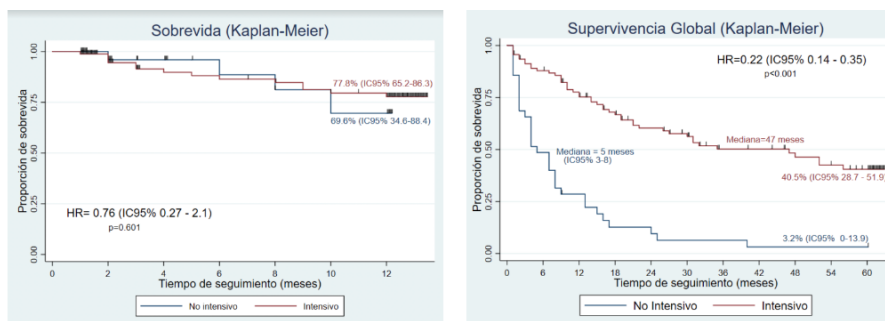
Al comparar el subtipo de leucemia mieloide aguda, existe una tendencia en la LMA de novo a tener más SLE comparada con la LMA-s y LMA-t (HR 0.94; IC95% 0.47 – 1.86, $p=0.85$) sin embargo estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos. Al comparar la supervivencia global existe más probabilidades de supervivencia a 5 años en el grupo de LMA de novo con una mediana de 19 meses frente 12 y 7 meses en LMA- s y LMA-t respectivamente, teniendo esta ultima la peor supervivencia (HR 1,39; IC95% 1.01-1.91, $p=0.042$) encontrándose estadísticamente significativo.

Figura 19. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global por tipo de leucemia de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



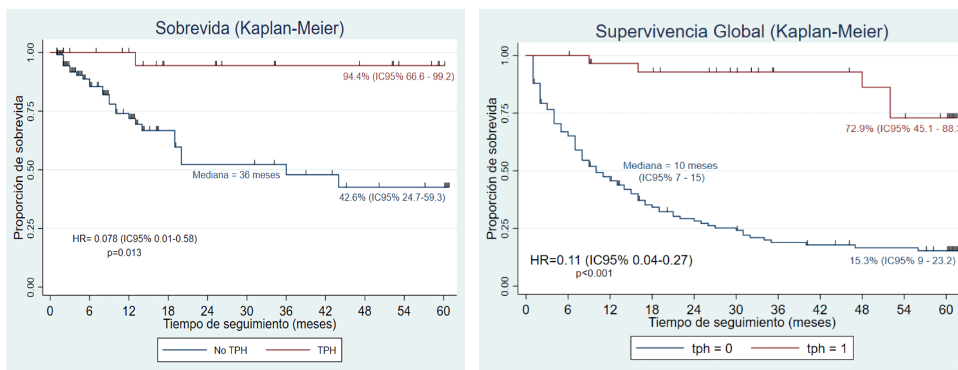
Otra variable pronostica en estos pacientes es la intensidad del esquema de quimioterapia, observándose que los pacientes con esquema intensivo tienden a tener 14% menos probabilidad de presentar menos SLE comparado con el no intensivo, identificando un pico para estos últimos a los 10 meses (HR: 0.76; IC95% 0.27-2.1, p=0.6) sin embargo la p no fue estadísticamente significativa.

Figura 20. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global por tipo de esquema de tratamiento de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



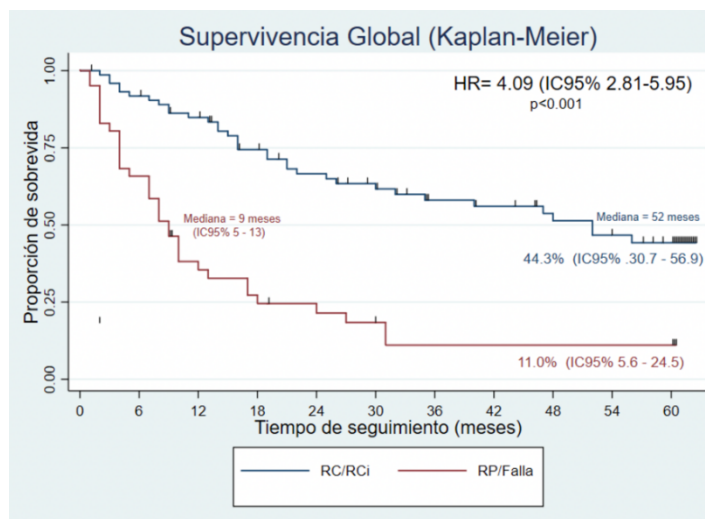
Uno de los factores con mayor impacto clínico es la realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos, observando una significativa mayor supervivencia libre de eventos y global del 94% y 72% en los pacientes llevados a trasplante frente a los no trasplantados 42.6% y 15.3% respectivamente (HR: 0.078 IC95% 0.01-0.58 p=0.013 y HR: 0.11; IC95% 0.04-0.27, p= < 0.001) con significancia estadística.

Figura 21. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global por realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



La supervivencia por respuesta a la inducción a 12 meses de seguimiento fue del 80% en el grupo de RC/RCi y el 55% en el grupo de RP/Falla; a 60 meses de seguimiento la supervivencia en grupo del grupo RC/RCi cayó al 44.3% y en el grupo de RP/Falla 11%.

Figura 22. Supervivencia global por tipo de respuesta al final de la inducción de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



Respecto a la supervivencia de acuerdo a la recaída, se puede observar como a partir del mes 20 las curvas se separan significativamente, con una mayor supervivencia en el grupo de no recaída siendo de 33.1% frente a solo el 4% a los 60 meses de seguimiento, (HR 1.38 IC95% 0.87- 2.19 P= 0.61)

Figura 23. Supervivencia global por presencia de recaída de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

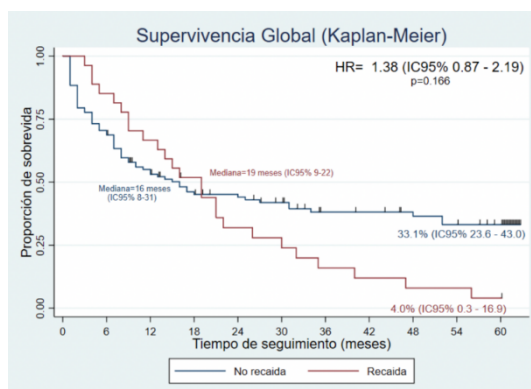


Tabla 19. Supervivencia libre de eventos y supervivencia global de acuerdo con las diferentes variables clínicas en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

VARIABLE	SUPERVIVENCIA	
	Libre de Eventos (IC95%)	Global (IC95%)
Población total	57.8% (42.4 - 70.4)	26.6% (18.8 - 34.9)
Edad (años)	Menores 65	43.9% (31.3 - 55.9)
	≥65	4.1% (0 - 0.12)
ECOG	Menor a 2	35.2% (25.2 - 45.4)
	≥2	0%
IMC	Menor 25	23.5% (12.8 - 36.1)
	≥25	35.9% (22.9 - 49.2)
Intensidad Esquema	del Intensivo	40.5% (28.7 - 51.9)
	No intensivo	3.2% (0 - 13.9)
Trasplante	No TPH	15.3% (9 - 23.2)
	Si TPH	72.9% (45.1 - 88.3)
EMR	Negativo	31.8% (19.5 - 44.7)
	Positivo	23.7% (14.5 - 34.2)
Tipo de LMA	De novo	28.7% (19 - 39.3)
	Secundaria	23.7% (11.1 - 39.1)
	Tratamiento	20% (3.1 - 47.5)
Género	Masculino	29.5% (18.8 - 41)
	Femenino	23.3% (12.8 - 35.5)
Riesgo MRC	Favorable	100%
	Intermedio	33.5% (21.5 - 45.8)
	Adverso	28.2% (12.7 - 45.9)
ELN 2017	Favorable	83.3% (27.3 - 97.5)
	Intermedio	22.2% (4.5 - 48.3)
	Adverso	29.3% (13.9 - 46.7)

Resultados para el cuarto objetivo: Identificar factores de asociación pronósticos en la cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda de la clínica FOSCAL, para la supervivencia global y supervivencia libre de eventos.

Como variable protectora para mayor supervivencia global y supervivencia libre de eventos se encontró que el TPH se asocia a menor mortalidad y menor recaída comparado con los no trasplantados, (HR: 0,07, IC95% 0,01-0,58, $p=0,013$ y HR: 0,11, IC95%: 0,04-0,27 $p<0,001$ respectivamente).

Así mismo se identificó que el tener EMR positiva al final de la inducción y una estratificación del riesgo más desfavorable (intermedio-adverso) independiente del sistema de clasificación usado, se asociaba a una menor sobrevida libre de eventos.

Figura 24. Hazard Ratio para factores asociados a sobrevida libre de eventos en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021

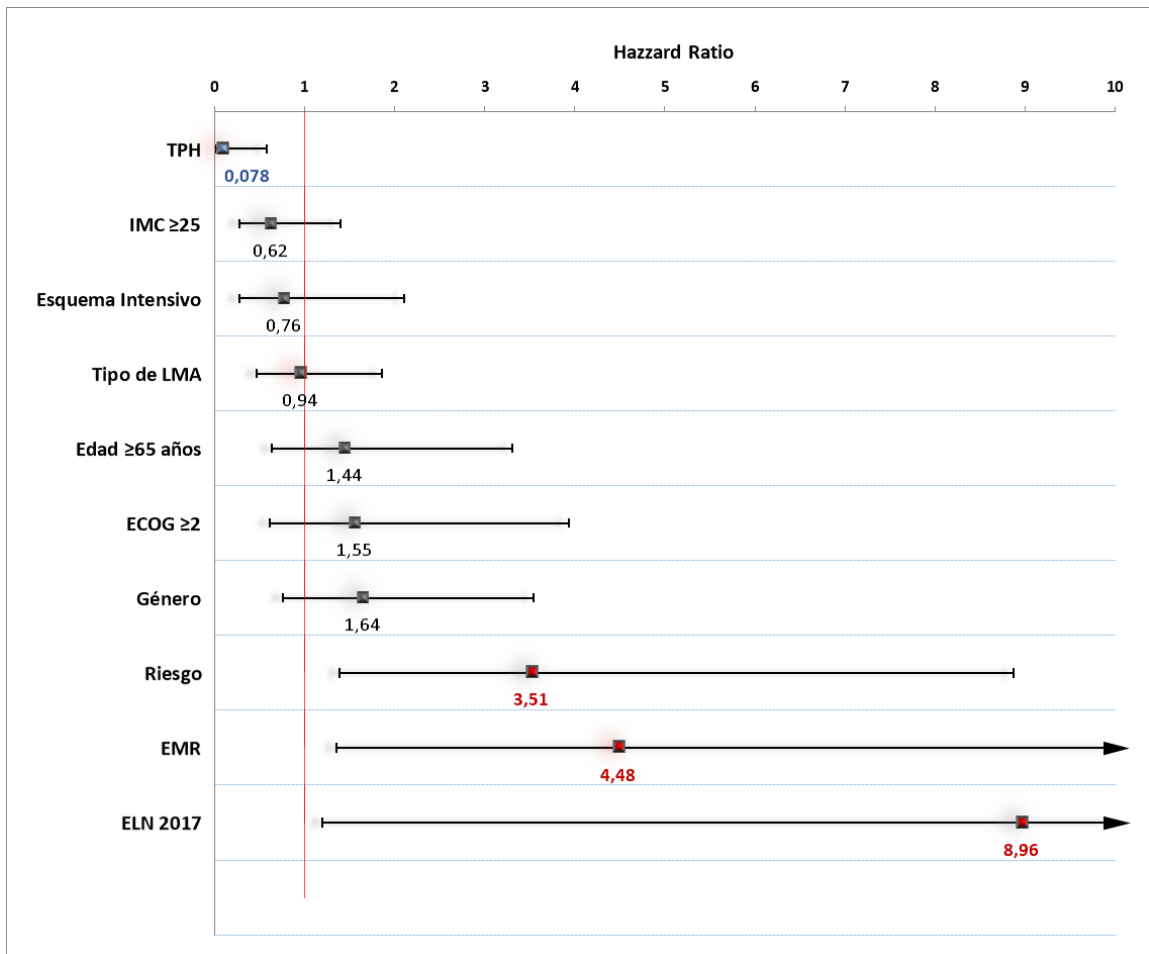
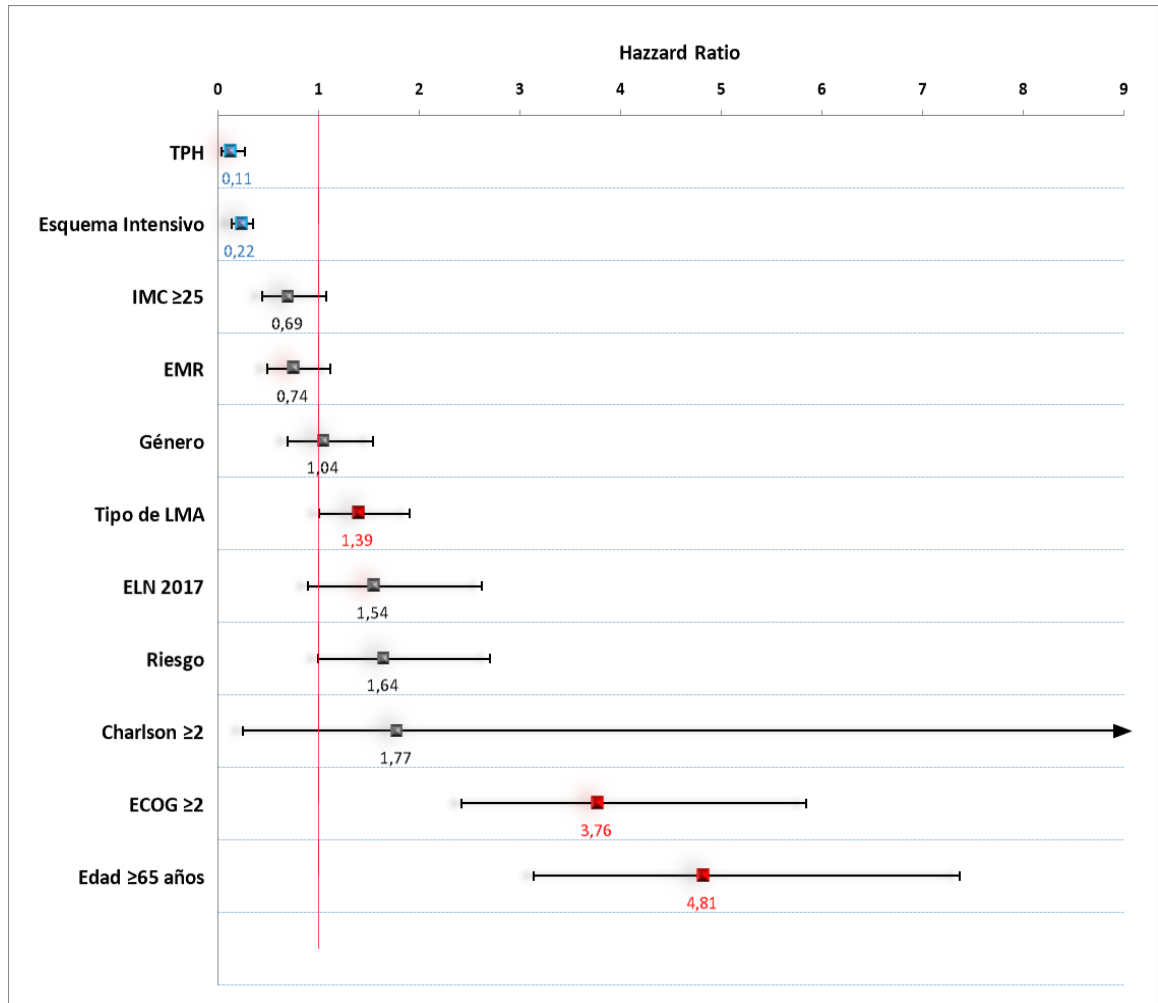


Figura 25. Hazard Ratio para factores asociados a sobrevida global en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en la Clínica FOSCAL en el período de enero de 2009 a junio de 2021



Discusión

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica maligna, en la que los resultados clínicos dependen de factores pronósticos los cuales se clasifican en dos grupos los relacionados con los pacientes y los relacionados a la enfermedad (6, 49).

Entre los factores relacionados a los pacientes se encuentra la edad, Según Short et al (6), la edad de presentación de la LMA es entre los 65 y 70 años con una media de aparición de 68 años. En Colombia para el año 2019, se estableció que la mediana de edad en los pacientes con LMA fue de 48 años y el grupo etario en el que se observó la mayor cantidad de casos fue el de 55 a 59 años (5), según el registro Alemán-Austriaco de pacientes con LMA (30) la mediana de edad fue de 65 años y el mayor grupo de casos independientemente del sexo predominó en el de 70 años o más. Datos que son más similares con los encontrados en este estudio, con una mediana de edad de 70 años y la mayor cantidad de casos entre los rangos de 60 a 79 años.

Esta enfermedad tiende a ser más frecuente en los hombres que en las mujeres (49) sin embargo en nuestra población no hubo diferencias en el sexo, en donde el 50.9% fueron mujeres y el 49.1% eran hombres con una razón de 1.03:1.

Según Laribi et al, la edad y el estado funcional son factores pronósticos en pacientes con cáncer en general (39). Un estudio de 968 pacientes con LMA, encontró que el estado funcional de los pacientes disminuyó con la edad, con una proporción menor de pacientes con buen estado funcional entre los ancianos (40). Estos datos son concordantes con los pacientes registrados en esta cohorte, identificándose que la mayoría de los pacientes (70%) tenían un ECOG de 0-1, principalmente en el grupo de los pacientes menores a 65 años mientras que los pacientes con estado funcional más comprometido pertenecían a los de edad avanzada (>70 años).

En la nueva clasificación de la OMS 2016 para la leucemia mieloide aguda, esta, no solo tiene en cuenta la caracterización citomorfológica, sino también las variables genéticas y clínicas, que en conjunto dan también factores pronósticos a la enfermedad (29) en nuestra serie se estableció que el 63% pertenecían a la LMA no especificada de otra manera, lo cual es diferente a lo encontrado en

las diferentes series donde la categorización de LMA con anomalías recurrentes es una de las más frecuentemente halladas (41). Una explicación a esto, es por la baja disponibilidad de estudios moleculares para la adecuada clasificación de la OMS en nuestro grupo de pacientes con LMA.

En cuanto a la biología de la enfermedad, sólo el 73% de la población en este estudio, contaba con resultados de cariotipo y 45.5% de los pacientes tenían cariotipo anormal, semejante a lo descrito en la literatura, donde el cariotipo anormal o la presencia de anomalías cromosómicas al momento del diagnóstico, es un hallazgo en el 40 a 60% de los pacientes (27, 28, 49).

La clasificación del riesgo por MRC 2010 se estableció en el 69.7% de los pacientes, lo cual es semejante a las estadísticas colombianas encontradas en la CAC, en donde el 66,46% de los casos reportados en el 2019 tuvo clasificación del riesgo (5), sin embargo, en la publicación de la CAC no se define si la clasificación de riesgo es la <MRC 2010 o ELN 2017.

En nuestro estudio según la clasificación de riesgo MRC, 80 pacientes 48.4% tenían riesgo intermedio y 32 pacientes 19.3% tenían Riesgo adverso, estos pacientes tenían una mediana de edad de 57 y 59 años respectivamente, inferior a los datos de Appelbaum et al (40) en donde los pacientes con riesgo adverso eran predominantemente mayores de 70 años. Para nuestro estudio el principal marcador de riesgo adverso fue el cariotipo complejo en el 46.7%. contrario a los resultados de Appelbaum et al (40) donde el principal marcador de riesgo fue la delección completa o parcial del cromosoma 5 o 7. Aunque nuestros pacientes con riesgo favorable solo fueron tres, ellos eran de menor edad.

Es importante resaltar el papel de la biología molecular en pacientes con LMA, esta permite identificar genes de fusión que se forman a consecuencia de reordenamientos cromosómicos aberrantes e identificar alteraciones moleculares no observables mediante la citogenética (42), logrando complementar a los estudios citogenéticos en el 40% de los casos, particularmente en pacientes con cariotipo normal, en quienes es importante ya que permiten reclasificar el riesgo y establecer el pronóstico, con estas dos variables citogenética y molecular, se realiza la estratificación

de riesgo según European Leukemia net (ELN) 2017 (27). En nuestra serie se puede observar que los primeros resultados de las pruebas moleculares son a partir del 2015, sin embargo, a la fecha de corte del estudio se ve un ascenso en la disponibilidad de estas pruebas; desde 7,5% de los pacientes del 2015 al 60% de los pacientes en el 2020 con al menos 1 FLT3, CEBPA y NPM1. Sin embargo, aún no se alcanza a tener los estudios moleculares en el 100% de los pacientes para poder establecer el riesgo según ELN 2017. Después de lo anterior expuesto se pudo establecer el riesgo citogenético y molecular por ELN 2017 en únicamente 70 pacientes (42.4%).

Según la estratificación de riesgo ELN 2017, nuestros pacientes se clasificaron así: 8 (11.4%) riesgo bajo, 26 (37.1%) riesgo intermedio y 36 (51.4%) adverso. Nuestra distribución por grupos de riesgo es similar a la de Herold et al, la cual se distribuyó de la siguiente manera. Riesgo bajo 35.3% intermedio 24.6% y en el adverso 40.1%. Predominando en ambas series el grupo de riesgo adverso.

Otro punto destacable en el pronóstico de estos pacientes es el tipo de leucemia presente al momento del diagnóstico, la LMA secundaria puede estar presente hasta en el 30% de todas las LMA, ya sea la secundaria a enfermedades hematológicas o relacionadas a terapia, estas tienden a tener un curso clínico más agresivo y con menor respuesta a tratamiento convencional debido principalmente a la edad avanzada y citogenética de alto riesgo (3, 43, 44), en forma similar en nuestra cohorte el 31.2% de los pacientes tenían LMA secundaria, distribuidos en LMA secundaria a enfermedades hematológicas 24.6% y LMA relacionado a terapia en 6.6%. De igual manera en nuestra serie encontramos que los pacientes con LMA de novo tenían una tendencia a ser menores, frente a los pacientes con LMA-s y LMA-t (58.5 vs 65.5 y 66 años), aunque sin significancia estadística, probablemente por el tamaño de la muestra, siendo este un estudio en un centro específico. En el registro sueco tampoco se encontró diferencias en la mediana de edad entre la LMA de novo y la LMA secundaria a terapia, sin embargo encontraron una edad mayor para los pacientes con LMA secundario a enfermedad hematológica (70 años Vs 73 años) (44)

En nuestro estudio, dentro de las LMA asociada a enfermedades hematológicas, la enfermedad primaria más frecuente fue el síndrome mielodisplásico (53.3%) seguido por los síndromes mieloproliferativos (28.9%) datos concordantes con el registro sueco y los datos publicados por Ostgard et al, (45) (44). En nuestra serie también encontramos que el 19.3% de los pacientes estuvieron expuestos a quimioterapia, siendo consistente con los datos registrados por Finn et al (45) en el que el 22% de la población tenían esta exposición.

En nuestra población al 82% (n=136) de los pacientes se les indicó manejo con quimioterapia y a un total de 101 pacientes (74.2%) se le indicó esquema intensivo con la finalidad de alcanzar respuesta completa. Entre las variables clínicas descritas en la literatura más frecuentemente asociadas a recibir este tipo de esquema están las relacionadas a la edad "joven" definida por Tamamy et al (49) como aquellos pacientes en el rango de edad entre 18 y 60 años, tener buen estado funcional, un bajo índice de comorbilidad y el clasificarse como LMA de novo, ya que se espera que este tipo de quimioterapia en estos pacientes sea menos citotóxica y mejor tolerada (6, 28, 30, 41) (44). En esta cohorte se pudo observar que los pacientes candidatos a recibir este esquema quimioterapéutico, pertenecían al grupo de menores de 65 años (n=90, 89.1%), con un ECOG < 2 (n=89, 76.2%) y las LMA clasificadas como de novo (n= 79, 69.3%) .

El uso de antraciclina + citarabina (7+3) es el protocolo más usado como esquema de inducción intensivo, según la literatura disponible (47-49), lo cual es consistente con lo encontrado en nuestro estudio en donde al 88.1% de los pacientes se les brindó esta terapia, con una mediana de edad de 52 años y un rango máximo de 70 años, e identificándose que más allá de esta edad los pacientes de nuestra cohorte fueron tratados con protocolos a base de análogos de purina + Ara C (FLUGA), hipometilantes, citarabina a bajas dosis y terapia de soporte, estos datos son consistentes a los proporcionados por el grupo austriaco alemán (30).

En general la RC en toda la cohorte de pacientes ya sea con esquema intensivo o no intensivo fue del 49.7%, sin embargo, al restringir la evaluación de la respuesta por protocolo se encontró que

los pacientes con esquema 7+3 presentaban el mayor porcentaje de respuesta completa (67.4%), lo cual concuerda con lo esperado con este tratamiento según Short et al, Döhner et al, y el grupo PETHEMA (28, 30, 50).

En los pacientes en quienes la respuesta es resistencia/refractariedad primaria al tratamiento o en los que presentan recaída, el esquema de rescate más comúnmente utilizado es el FLAGIDA (51), sin embargo, el pronóstico es pobre, en los que la RC solo se presentará entre el 30 al 50%. En nuestra cohorte 26 pacientes (19.1%) a un esquema de segunda línea, 15 (57.7%) pacientes en respuesta parcial o resistencia, 8 pacientes (30.8%) en RC/RCi EMR+ y 3 (11.5%) con EMR negativa, en donde el esquema más comúnmente utilizado como rescate fue el FLAGIDA (n=15, 57.7%) con una tasa de respuesta completa más alta de la reportada en estudios previos del 66.7%.

En general la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos depende de todas estas variables clínicas y genéticas previas al tratamiento. En Colombia la LMA ocupa el décimo lugar con la peor supervivencia global (SG) a 5 años, siendo del 30,93%. Según Shallis R et al (3), la LMA representa la quinta peor supervivencia por tipo de cáncer, con una mediana de SG de 8.5 meses y a 5 años del 24%. Esto es similar con lo encontrado en nuestra cohorte en la cual la SG a 5 años es similar siendo del 26.6% con una mediana de 16 meses.

De acuerdo a los resultados de este estudio, tener una edad mayor a 65 años al momento del diagnóstico presenta un riesgo 4.8 veces mayor de muerte a los 5 años de seguimiento (HR:4,81, IC95%, 3,14-7,4, $p<0,001$) un ECOG \geq 2 aumenta 3.7 veces más riesgo de presentar este desenlace a 60 meses (HR:3,76, IC95% 2,42-5,85 $p<0,001$), el tener una LMA-s o LMA-t aumenta 1.39 veces más la mortalidad a 5 años (HR:1,39, IC95% 1,01-1,91, $p=0,042$) siendo estos resultados estadísticamente significativos y similares a los encontrados en los diferentes estudios (30, 44, 51)

Respecto a la estratificación del riesgo por MRC 2010 o ELN 2017, los pacientes agrupados en riesgo intermedio o adverso tienen una tendencia de 1.64 y 1.54 veces más de tener menos SG a 5 años, lo cual es consistente con lo hallado en diferentes estudios (39, 44) sin embargo en nuestra

cohorte esto no fue estadísticamente significativo, lo cual relacionamos con el tamaño del estudio. No obstante, en lo que respecta a la supervivencia libre de eventos en nuestro estudio independiente de la escala de riesgo usada (MRC2010 o ELN 2017) estos pacientes clasificados como riesgo intermedio o adverso tienen mayor probabilidad de recaída frente a los pacientes con riesgo favorable (HR:8,96, IC95% 1,19-67,3 p=0,033) encontrando significancia estadística.

Existen datos controvertidos acerca del sobrepeso y la obesidad en relación con la supervivencia en pacientes con LMA, según Branner et al (33) encontró que los pacientes con un IMC <25 en comparación con un IMC \geq 30 (HR 2,14, P = 0,009, IC del 95%: 1,21-3,77), tenían mayor mortalidad. Una de las razones potenciales, en la mejora de la SG es una mejor tolerancia a la quimioterapia y las diferencias en el metabolismo de la quimioterapia, en particular en relación con la solubilidad en grasas de las antraciclinas. El presente estudio no encontró asociación estadísticamente significativa entre obesidad y aumento de la supervivencia global (HR: 0,69, IC95% 0,44-1,08, p=0,107)

La mitad de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que logran una remisión completa (RC), finalmente recaen. La leucemia residual que sobrevive al tratamiento se considera responsable del desarrollo de la LMA (34). Terwijn et al (34) encontraron que el tener una EMR alta (>0.1%) se asocia a una menor supervivencia libre de recaída. Este estudio encontró que los pacientes con EMR positiva al final de la inducción se asocia 4.4 veces más a menor SLE a 5 años (HR:4,48 IC95%, 1,35-14,9, p=0,014) y el tener una EMR negativa tiende asociarse a mejor SG frente a la EMR positiva, sin embargo en nuestro estudio, este no fue estadísticamente significativo (HR:0,74, IC95%, 0,49-1,12, p=0,163).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos produce una alta tasa de curabilidad para la LMA, sin embargo también se asocia con morbilidad y mortalidad relacionada a trasplante (TRM), por mayor riesgo de infecciones y enfermedad de injerto contra huésped. Los pacientes que son llevados a trasplante tienen 32% menos riesgo de recaída frente a los no llevados a trasplante, HR 0,68 (IC 95%:

0,48-0,95,p0.024). Así mismo en este estudio se encontró que los pacientes trasplantados tenían 24% menos de mortalidad HR 0,76 (IC 95%: 0,61-0,95, p0.016). (51) De igual forma en nuestro estudio encontramos. que los pacientes que son sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos presentan mayor sobrevida libre de eventos y sobrevida global a 5 años de seguimiento (HR: 0,07, IC95% 0,01-0,58, p=0,013 y HR: 0,11, IC95%: 0,04-0,27 p=<0,001).

Conclusiones

Este es el estudio más grande de pacientes con LMA en nuestra ciudad, sólo superado por los informes del registro epidemiológico de la cohorte de pacientes diagnosticados con leucemias agudas y crónicas, linfomas y mieloma múltiple en Colombia. (RENEHOC) de la Asociación Colombiana de hemato oncología de Colombia (ACHO).

Nuestro estudio caracteriza el registro de pacientes con LMA del servicio de hematología de la clínica FOSCAL, logrando identificar factores pronósticos que impactan en los resultados clínicos de los pacientes, tales como la edad, el buen estado funcional , recibir quimioterapia intensiva y ser llevado a trasplante.

A pesar que los estudios citogenéticos y moleculares aparecen en las recomendaciones de las guías nacionales de LMA y de las internacionales, y que en nuestro estudio son marcadores de mal pronóstico, no contamos con estos estudios en el 100% de los pacientes, a pesar de lo anterior, el número de pacientes con la clasificación de riesgo viene en ascenso con los años, y debe continuarse la gestión transdisciplinaria para alcanzar en el 100% de los pacientes la estratificación de riesgo según ELN 2017, teniendo en cuenta que los pacientes con cariotipos normales, pueden ser clasificados a un estrato de mayor riesgo por la presencia de mutaciones específicas, así como introducir los nuevos marcadores moleculares tales como IDH1, IDH2, RUNX1, TP53 teniendo en cuenta que la LMA es una de las neoplasias donde se viene avanzando en el tratamiento específico contra dianas moleculares.

Semejante a lo descrito en la literatura la quimioterapia intensiva más utilizada es el protocolo 7+3, sin embargo tenemos una muy baja proporción de pacientes con riesgo intermedio y riesgo desfavorable llevados a trasplante (26.7%), siendo esta una terapia que muestra tanto en la literatura como en nuestra serie ventajas en la sobrevida significativa, es decir que además de no contar con todos los pacientes adecuadamente clasificados para el riesgo, de los que tenemos clasificados no todos tienen el acceso a trasplante, por diferentes barreras administrativas, sociales, biología de la misma enfermedad, disponibilidad del donante entre otras. Se sugiere que estos resultados se socialicen con los actores vinculados tanto con la asistencia como con la función administrativa para el manejo de los pacientes con LMA.

La sobrevida global de nuestra cohorte es baja pero semejante a las reportadas para Colombia y para otros registros, incluida la corta sobrevida para las LMA secundarias.

Referencias bibliográficas

1. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - May, 2019.
2. Kolitz, JE. (2017) Overview of acute myeloid leukemia in adults. En Larson, RA (Ed), *uptodate*, 2020.

3. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70-87. Doi:10.1016/j.blre.2019.04.005
4. Siegel, Rebeca et al, cancer statistics 2020, CA CANCER J CLIN 2020;70:7–3, .doi: 10.3322/caac.21590. Available online at cancerjournal.com
5. Situación de cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2019, Cuenta de Alto Costo. Fondo Colombia de Enfermedades de alto costo (2019)
6. Short, NJ, Rytting, ME y Cortes, JE (2018). *Leucemia mieloide aguda. The Lancet*, 392 (10147), 593–606. Doi: 10.1016 / s0140-6736 (18) 31041-9
7. Schuurhuis, G. J., Heuser, M, Freeman, S., Béné, M.-C, et al (2018). *Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European leukemianet MRD Working Party. Blood*, 131(12), 1275–1291. Doi:10.1182/blood-2017-09-801498
8. Consenso basado en la evidencia: Indicadores de gestión del riesgo en adultos con leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en Colombia, Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, marzo de 2018
9. OECD Reviews of Health Systems: Colombia 2016 [En línea]. OECD Publishing; 2015 [cited 2017 Jul 13]. (OECD Reviews of Health Systems). Disponible en: [http:// www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/oecd-reviews-of-health-systems-colombia-2015_9789264248908-en](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/oecd-reviews-of-health-systems-colombia-2015_9789264248908-en)
10. Valencia O, Lopes G, Sánchez P, Acuña L, Uribe D, González J. Incidence and Prevalence of Cancer in Colombia: The Methodology Used Matters. *J Glob On- col* [En línea]. 2017 Jul 6 [cited 2017 Jul 10];JGO.17.00008. Disponible en: [http:// ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.17.00008](http://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.17.00008)

11. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto Nacional de Cancerología E. Plan Decenal para el control del cáncer Colombia, 2012-2021 [En línea]. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social. MSPS; 2012 [cited 2016 Aug 23]. 124 p. Disponible en: http://www.iccp-portal.org/sites/default/files/plans/Plan-Decenal_controlcancer_2012-2021.pdf
12. CONTROL DEL CÁNCER, ACCESO Y DESIGUALDAD EN AMÉRICA LATINA Una historia de luces y sombras. [cited 2017 Jul 13]; Disponible en: https://www.Eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/images/Cancer_control_access_and_inequality_in_Latin_America_SPANISH.pdf
13. Rubnitz Jeffrey et al, acute myeloid leukemia, *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2010-02-01, Volumen 24, Número 1, Páginas 35-63,
14. Howladern, nooneam, krapchom, millerd, bresta, yum, ruhlij, tatalovichz, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, editors. SEER Cancer statistics review, 1975–2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2019 [https:// seer.cancer.gov/csr/1975_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/) [based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. Accessed 4/18/2019].
15. Gibson CJ, Steensma DP. Nuevas ideas de estudios de hematopoyesis clonal. *Clin Cancer Res*. 2018; 24 : 4633-4642
16. Lacher MJ, Sussman LN. Leukemia and Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1963;59:369–78.
17. Reimer RR, Hoover R, Fraumeni Jr. JF, Young RC. Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. *N Engl J Med* 1977;297:177–81.

18. Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, Lynch CF, Hodgson DC, Hall P., et al. Leucemia mieloide aguda después del linfoma de Hodgkin: un estudio poblacional de 35,511 pacientes. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: págs. 215-218
19. Rosenstock AS, Niu J, Giordano SH, Zhao H, Wolff AC, Chavez-macgregor M. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after adjuvant chemotherapy: a population-based study among older breast cancer patients. *Cancer* 2018;124:899–906.
20. Zeidan AM, Long JB, Wang R, Hu X, Yu JB, Huntington SF, et al. Risk of myeloid neoplasms after radiotherapy among older women with localized breast cancer: a population-based study. *Plos One* 2017;12:e0184747
21. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Chemical agents and related occupations. Vol. 120. 2018.
22. Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR. The health watch case-control study of leukemia and benzene: the story so far. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1076:1080–9.
23. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2013;88(4):318-327. Doi:10.1002/ajh.23404).
24. Terry PD, Shore DL, Rauscher GH, Sandler DP. Occupation, hobbies, and acute leukemia in adults. *Leuk Res* 2005;29:1117–30
25. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165–9.)
26. Li S, Chen L, Jin W, Ma X, Ma Y, Dong F, et al. Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:17998.

27. Reyner J, et al, Leucemias agudas, Farreras rozman, medicina interna, 209. 1643-1659, mayo 2020.
28. 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
29. Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. *Semin Hematol.* 2019;56(2):90-95. Doi:10.1053/j.seminhematol.2018.08.002
30. Delgadillo O, et al, Caracterización de los pacientes con Leucemia mieloide aguda FOSCAL, 2019.
31. Sanz MA, Iacoboni G, Montesinos P, Venditti A. Emerging strategies for the treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2016;95(10):1583-1593. Doi:10.1007/s00277-016-2666
30. Nagel G, Weber D, Fromm E, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG bio). *Ann Hematol.* 2017;96(12):1993-2003. Doi:10.1007/s00277-017-3150-3
33. Brunner AM, Sadrzadeh H, Feng Y, et al. Association between baseline body mass index and overall survival among patients over age 60 with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2013;88(8):642-646. Doi:10.1002/ajh.23462
34. Lancet, Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3889-3897. Doi:10.1200/JCO.2012.45.9628

35. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 454–64.
36. Tratamiento de la Leucemia Promielocítica Aguda de Nuevo Diagnóstico, protocolo PETHEMA LPA 2017
37. Ardila M, et al, alteraciones metabólicas post-trasplante de progenitores hematopoyéticos en la foscil de 2009 al 2017. 2019
38. Appelbaum FR. Measurement of minimal residual disease before and after myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26(3):279-284. Doi:10.1016/j.beha.2013.10.008
39. aribi K, Sobh M, Ghez D, Baugier de Materre A. Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review. *Ann Hematol.* 2021 Jun;100(6):1359-1376. doi: 10.1007/s00277-020-04375-x.
40. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, Anderson JE, Petersdorf SH. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006 May 1;107(9):3481-5. doi: 10.1182/blood-2005-09-3724. Epub 2006
41. Jung J, Cho B, Kim H, Han E, Jang W, Han K, Lee J, Chung N, Cho B, Kim M, Kim Y. Reclassification of Acute Myeloid Leukemia According to the 2016 WHO Classification. *Ann Lab Med* 2019;39:311-316 <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.3.311>
42. Ana María Amor Vigil, La biología molecular en el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda, *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2019; 35 (3): a_987, <https://orcid.org/0000-0001-9182-2664>

43mith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, Vardiman JW, Rowley JD, Larson RA. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003 Jul 1;102(1):43-52. doi: 10.1182/blood-2002-11-3343. Epub 2003 Mar 6. PMID: 12623843

44 Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, Möllgård L, Uggla B, Wennström L, Wahlin A, Höglund M, Juliusson G, Stockelberg D, Lehmann S. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015 Mar;90(3):208-14. doi: 10.1002/ajh.23908. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25421221.

45 Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, Friis LS, Kjeldsen E, Marcher CW, Preiss B, Severinsen M, Nørgaard JM. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3641-9. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0890. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26304885.

46 Finn L, Sproat L, Heckman MG, Jiang L, Diehl NN, Ketterling R, Tibes R, Valdez R, Foran J. Epidemiology of adult acute myeloid leukemia: Impact of exposures on clinical phenotypes and outcomes after therapy. *Cancer Epidemiol*. 2015 Dec;39(6):1084-92. doi: 10.1016/j.canep.2015.09.003. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26365691.

47 M. Heuser, Y. Ofran, N. Boissel, S. Brunet Mauri, C. Craddock, J. Janssen, A. Wierzbowska, C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

48 M. Heuser, Y. Ofran, N. Boissel, S. Brunet Mauri, C. Craddock, J. Janssen, A. Wierzbowska, C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

49 amamyan G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, Daver N, Ohanian M, Kantarjian H, Konopleva M. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Feb;110:20-34. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.12.004. Epub 2016 Dec 11. PMID: 28109402; PMCID: PMC5410376.

50 Protocolo PETHEMA. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, SEHH, <https://www.sehh.es/servicios-para-los-socios/558-servicios-para-los-socios/pethema/protocolos/lam>

51. Li D, Wang L, Zhu H, Dou L, Liu D, Fu L, Ma C, Ma X, Yao Y, Zhou L, Wang Q, Wang L, Zhao Y, Jing Y, Wang L, Li Y, Yu L. Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia Adult Patients in First Complete Remission: A Meta-Analysis of Prospective Studies. PLoS One. 2015 Jul 21;10(7):e0132620. doi: 10.1371/journal.pone.0132620. PMID: 26197471; PMCID: PMC4510363

ANEZOS

Anexo A. Índice de comorbilidad de Charlson

Variable	Puntaje
Edad	
< 50 años	0
50 – 59 años	+1

	60 – 69 años	+2
	70 – 79 años	+3
	>79 años	+4
Historia de IAM	Sí	0
	No	+1
Falla cardíaca crónica	Sí	0
	No	+1
Enfermedad vascular periférica	Sí	0
	No	+1
Enfermedad cerebrovascular o accidente isquémico transitorio	Sí	0
	No	+1
Demencia	Sí	0
	No	+1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Sí	0
	No	+1
Enfermedad del tejido conectivo	Sí	0
	No	+1
Enfermedad ulcero péptica	Sí	0
	No	+1
Enfermedad hepática:		
- Severa: cirrosis con hipertensión portal + historia de hemorragia variceal	Ausente	0
- Moderada: cirrosis con hipertensión portal sin historia de hemorragia variceal	Leve	+1
- Leve: cirrosis sin hipertensión portal	Moderada/severa	+3
Diabetes mellitus	Ausente o controlada con dieta	0
	No complicada	+1
	Daño de órgano	+2
Hemiplejía	Sí	0
	No	+2
ERC moderada a severa: en diálisis, estado post trasplante renal, creatinina > 3	Sí	0
	No	+2
Tumor sólido	Ausente	0
	Localizado	+2
	Metástasis	+6
Leucemia	Sí	0
	No	+2
Linfoma	Sí	0
	No	+2
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Sí	0
	No	+6

Interpretación:

0 – 1 punto: ausencia de comorbilidad

2 puntos: comorbilidad baja

>2 puntos: comorbilidad alta

Anexo B. Operacionalización de las variables del estudio

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	POSIBLES VALORES
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	POSIBLES VALORES
Edad	Independiente	Tiempo entre el diagnóstico y fecha de nacimiento	Cuantitativo Continua Razón	Años
Sexo	Independiente	Referente al género o características sexuales al nacimiento	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Ocupación	Independiente	Actividad u oficio en el cual se desempeña una persona para obtener remuneración	Cualitativa nominal	1. Trabajador asalariado 2. Trabajador independiente 3. Hogar 4. Estudiante 5. Cesante 6. Pensionado
Régimen de afiliación	Independiente	Tipo de aseguradora a la cual hace parte el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativo Nominal	1. Ninguno 2. Subsidiado 3. Contributivo 4. Especial 5. Otro
Peso	Independiente	Medición de la masa corporal en kilogramos. Será obtenida de la entrevista o de la historia clínica	Cuantitativa Razón Continua	Kilogramos
Índice de Masa Corporal (IMC)	Independiente	Razón matemática que asocia el peso y la talla de un individuo.	Cuantitativa	Cálculo realizado mediante la utilización de la fórmula: $\text{Peso (Kg)} / \text{Talla (mts)}^2$
Variables exposición				
Exposición ocupacional	Independiente	Contacto con un agente físico, químico o biológico potencialmente nocivo como resultado del trabajo de una persona	Cualitativo nominal	1. Ganadería 2. Agricultura 3. Procesamiento de productos cárnicos 4. Curtiduría 5. Trabajos de limpieza y construcción 6. Trabajo en refinería de petróleo 7. Bomberos 8. Trabajo en laboratorios químicos 9. Trabajo de producción: farmacéuticos, plásticos, cauchos sintéticos, pinturas, procesamiento de aceite

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	POSIBLES VALORES
Exposición a quimioterapia	Independiente	Sustancia quimioterapéutica a la que se expone una persona para un tratamiento determinado	Cualitativa nominal	1. Alquilantes 2. Inhibidores de la topoisomerasa 3. Otros
Exposición a radioterapia	Independiente	Antecedente de una persona a Exposición de partículas radioactivas	Cualitativa Nominal dicotómica	Si: 1 No: 0
VARIABLES CLÍNICAS				
VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	POSIBLES VALORES
ECOG al diagnóstico	Independiente	Escala que describe el nivel de funcionalidad del paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa ordinal	1. 0 2. 1 3. 2 4. 3 5. 4
Comorbilidades	Independiente	Otras patologías acompañantes del paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	1. Enfermedades cardiacas 2. Enfermedades renales 3. Enfermedades pulmonares 4. Enfermedades endocrino-metabólicas Otras
Índice de Charlson	Independiente	Escala que describe la carga de comorbilidad del paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa ordinal	0 – 1 punto: ausencia de comorbilidad 2 puntos: comorbilidad baja >3 puntos: comorbilidad alta
Enfermedad neoplásica previa	Independiente	Existencia de diagnóstico de enfermedad neoplásica antes del diagnóstico actual	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si = 1 No = 0

<p>Clasificación de LMA según los criterios de la OMS 2016</p>	<p>Independiente</p>	<p>Identificar el tipo de LMA según las características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y molecular</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1.LMA con anomalías genéticas recurrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • LMA con t (8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1 • LMA con inv (16) (p13.1q22) ot (16; 16) (p13.1; q22); CFBF-MYH11 • APL con PML-RARA • LMA con t (9; 11) (p21.3; q23.3); KMT2A-MLLT3 • LMA con t (6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214 • LMA con inv (3) (q21.3q26.2) ot (3; 3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM • LMA (megacarioblástico) con t (1; 22) (p13.3; q13.3); RBM15-MKL1 <p>2.Entidad provisional: AML con BCR-ABL1</p> <p>3.AML con NPM1 mutado</p> <p>4.LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA</p> <p>5.Entidad provisional: AML con RUNX1 mutado</p> <p>6.LMA con cambios relacionados con mielodisplasia</p> <p>7.Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia</p> <p>8.LMA, no especificada de otra manera</p> <ul style="list-style-type: none"> • LMA con mínima diferenciación • LMA sin maduración • LMA con maduración • Leucemia mielomonocítica aguda • Leucemia monoblástica / monocítica aguda • Leucemia eritroide pura • Leucemia megacarioblástica aguda • Leucemia basofílica aguda • Panmielosis aguda con mielofibrosis <p>9.Sarcoma mieloide</p> <p>10.Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mielopoyesis anormal transitoria (TAM) • Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down
--	----------------------	--	----------------------------	---

Clasificación del riesgo según ELN 2017	Independiente	Definir el riesgo y pronóstico del paciente según las variables citogenéticas medidas por cariotipo y las mutaciones moleculares	Cualitativo ordinal	1. Favorable 2. Intermedio 3. Desfavorable
Régimen de quimioterapia utilizado posterior al diagnóstico	Dependiente	Tratamiento quimioterapéutico recibido por el paciente	Cualitativo nominal	1. Intensivo 2. No intensivo
Indicación de realización de TPH	Dependiente	Indicación de TPH ajustado a variables clínicas del paciente	Cualitativo Nominal	1. 1RC con riesgo citogenético y molecular intermedio o alto y/o enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción o en controles posteriores. 2. 2RC o más 3. Antecedente de enfermedad hematológica Leucemia secundaria a tratamiento previo ^[SEP] 4. Falla inducción ^[SEP] 5. Leucemia promielocítica aguda: 2RC o más.
Muerte	Dependiente	Proceso terminal que consiste en la extinción del proceso homeostático de un ser vivo, esto es, la extinción de la vida	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Respuesta a quimioterapia	Dependiente	Estado de enfermedad logrado posterior al tratamiento inicial	Cualitativa nominal	1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Resistencia 4. Recaída
Recaída	Dependiente	Blastos en médula ósea mayor del 5%; o reaparición de blastos en sangre; o desarrollo de enfermedad extramedular	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Enfermedad residual mínima	Dependiente	Detección de inmunofenotipos asociados a leucemia que distinguen las células malignas de las normales, la cual no debe exceder mayor al 0.01%	Cualitativa Nominal	1. Mayor a 0.01% 2. Menor a 0.01%
Supervivencia global	Dependiente	Definida desde la fecha del diagnóstico hasta que el paciente muere por cualquier causa	Cuantitativo	Tiempo
Supervivencia libre de evento	Dependiente	Definida desde la fecha que el paciente logra remisión completa o remisión incompleta hasta la recaída,	Cuantitativo	Tiempo

		enfermedad refractaria o muerte por cualquier causa		
Fecha de remisión	Independiente	Fecha de solicitud de interconsulta con especialista / fecha de ingreso a urgencias por síntomas donde se realiza sospecha de la patología	Cuantitativo	Fecha (Numérico)
Fecha de diagnóstico	Independiente	Tiempo en el cual se realiza el diagnóstico oncológico	Cuantitativo	Fecha (Numérico)
Fecha del 1er tratamiento oncológico recibido	Independiente	Fecha del inicio del tratamiento específico	Cuantitativo	Fecha (Numérico)
Fecha de remisión a trasplante	Independiente	Fecha de solicitud de consolidación de remisión con trasplante	Cuantitativo	Fecha (Numérico)
Proporción de consolidación	Dependiente	Relación entre los pacientes con indicación de consolidar la respuesta con TPH y la realización de dicho tratamiento	Cualitativo Nominal	1. Si 2. No
Se realiza Aspirado y Biopsia de Médula ósea	Independiente	Realización de procedimiento.	Cualitativo nominal	1. Si 2. No
Se realiza cariotipo convencional medular	Independiente	Realización de cariotipo	Cualitativo Nominal	1. Si 2. No
Realización de pruebas moleculares (FISH o PCR)	Independiente	Realización y resultado de la prueba (FISH o PCR)	cualitativa Nominal	1. Si 2. No 3. No realizado