

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Medicina

Programa de Medicina 3139



**Análisis socio-epidemiológico, clínico y terapéutico de los pacientes con
diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en Colombia**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Claudia Lucía Sossa Melo

Dirigida por:

Prof. Pau Montesinos Fernández

Dr. David Martínez Cuadrón

Tutor:

Prof. Jaime Sanz Caballer

Diciembre de 2023, Valencia

Los Directores,

PAU MONTESINOS FERNÁNDEZ, Doctor en medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona y Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universitat de València

DAVID MARTÍNEZ CUADRÓN, Doctor en medicina por la Universitat de València

El Tutor,

JAIME SANZ CABALLER, Doctor en medicina por la Universitat de València y Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universitat de València

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada: Análisis socio-epidemiológico, clínico y terapéutico de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en Colombia, ha sido realizada bajo mi dirección por Claudia Lucía Sossa Melo, Licenciada en Medicina Interna y Hematología, y reúne a nuestro juicio condiciones suficientes para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor.

Directores:

Fdo.: Prof. Pau Montesinos Fernández

Fdo.: Dr. David Martínez Cuadrón

Tutor:

Fdo.: Jaime Sanz Caballer

Valencia, 27 de diciembre de 2023

AGRADECIMIENTOS

Mi infinita gratitud se extiende al Dr. Miguel Ángel Sanz quien generosamente ha compartido su tiempo y experiencia para revisar y enriquecer mi tesis. Sus valiosas sugerencias han contribuido no solo a mejorar la calidad de esta investigación, sino el quehacer de mi ejercicio de investigación y aún más mi ejercicio profesional en hematología.

Expreso mi más sincero agradecimiento al Dr. Pau Montesinos y al Dr. David Martínez, mis directores de tesis, por su orientación y apoyo a lo largo de este proceso de investigación. Su experiencia y compromiso fueron fundamentales para mi crecimiento académico y profesional.

También agradezco al Dr. Jaime Sanz, mi tutor, quien siempre ha colaborado estrechamente conmigo en este proyecto. Sus valiosos aportes y conocimientos enriquecieron significativamente mi trabajo y mi perspectiva en el campo de la hematología.

Agradezco a Rebeca Rodríguez por su constante apoyo y aliento en la consecución de este logro.

Mi profundo agradecimiento a la Asociación Colombiana de Hematología y a los hematólogos de los centros participantes por su invaluable colaboración.

A Carlos Pastorini, quien con su liderazgo en la gestión de los datos del registro LMA del grupo PETHEMA, ha acompañado el proceso de registro y seguimiento desde el inicio de esta importante alianza PETHEMA-RENEHOC.

No puedo pasar por alto a mis colegas y amigos hematólogos de FOSCAL, cuya amistad y respaldo han sido invaluable.

A todos los pacientes y sus familias, les dedico este logro. Su valentía y fortaleza son una fuente constante de inspiración.

A la ingeniera María Lucrecia Luna, quien me ha acompañado en este caminar. gracias por compartir sus habilidades profesionales y dedicación a este proyecto.

A Javier, por su apoyo y comprensión durante este exigente periodo.

Finalmente, a mis amados hijos, Camilo y Valeria, y mis queridos nietos, Juan Martín y Juan Antonio, quienes han sido mi mayor motivación en este camino.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE	9
1 INTRODUCCIÓN	19
1.1 Generalidades.....	21
1.2 Incidencia.....	22
1.3 Edad	25
1.4 Sexo	27
1.5 Prevalencia	31
1.6 Supervivencia	32
1.7 Raza	38
1.8 Factores pronósticos.....	39
1.9 Etiología y fisiopatología	41
1.9.1 LMA relacionada a terapia	42
1.9.2 Predisposición de línea germinal	43
1.9.3 Hematopoyesis clonal y leucemogénesis.....	44
1.9.4 Exposiciones ambientales y laborales y LMA secundaria	44
1.10 Modelos de atención	46
1.10.1 Diagnóstico.....	46
1.10.2 Tratamiento de la LMA.....	47
1.11 LMA en Colombia.....	52
1.11.1 Generalidades de Colombia.....	52
1.11.2 Sistema sanitario en Colombia	53
1.11.3 Fuentes de información en salud en Colombia	54
1.11.4 Experiencias de registros poblacionales de cáncer.....	55
1.12 Cuenta de alto costo en Colombia	55
1.13 Justificación del proyecto	57
2 HIPÓTESIS.....	59
3 OBJETIVOS.....	63
4 MATERIAL Y MÉTODOS	67
4.1 Diseño del estudio.....	69
4.2 Pacientes	69
4.2.1 Diseño del estudio y aspectos regulatorios	69
4.2.2 Criterios de elegibilidad.....	69
4.3 Variables del estudio.....	70

4.4	Evaluación del paciente al diagnóstico	71
4.5	Tratamiento de los pacientes con LMA	71
4.6	Definiciones del estudio	72
4.6.1	Clasificación de la LMA.....	72
4.6.2	Estratificación del riesgo	72
4.6.3	Evaluación de la respuesta al tratamiento.....	73
4.7	Recogida y registro de datos.....	74
4.8	Confidencialidad.....	76
4.9	Análisis estadístico.....	76
4.9.1	Supervivencia	78
5	RESULTADOS.....	79
5.1	Características de los pacientes, la leucemia y el tratamiento de primera línea	81
5.1.1	Reclutamiento de los pacientes del estudio	81
5.1.2	Características de los pacientes y de la enfermedad	84
5.1.3	Características clínicas y resultados de laboratorio	87
5.1.4	Abordajes de tratamiento.....	91
	Características de los pacientes del grupo de quimioterapia intensiva	93
	Características de los pacientes en el grupo de quimioterapia no intensiva ..	93
	Características de los pacientes en el grupo de terapia de soporte de forma exclusiva	93
	Características de los pacientes según grupo de edad y abordaje de tratamiento	99
5.1.5	Respuesta al tratamiento de inducción	105
5.1.6	Terapia post-remisión	109
5.1.7	Resultados a largo plazo	116
6	DISCUSIÓN	131
7	CONCLUSIONES	141
8	BIBLIOGRAFÍA	145

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia global de la LMA de acuerdo con el índice sociodemográfico	25
Tabla 2. Tabla de incidencia ajustada por edad regiones del mundo, 2019.....	28
Tabla 3. Incidencia global de la LMA en américa del sur para el periodo 2008-2012 según GLOBOCAN.....	30
Tabla 4. Diferencias entre los sistemas de clasificación de la leucemia mieloide aguda	48
Tabla 5. Agrupamiento de las variables del estudio.....	70
Tabla 6. Estratificación del riesgo y definición de los grupos pronóstico	72
Tabla 7. Clasificación pronóstica de riesgo citogenético según MRC 2010	73
Tabla 8. Criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción	74
Tabla 9. Criterios de evaluación del estudio	78
Tabla 10. Proporción de pacientes nuevos reportados CAC y pacientes incluidos en el estudio.....	83
Tabla 11. Características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes del estudio	85
Tabla 12. Características clínicas y resultados de laboratorio	87
Tabla 13. Estudios genéticos convencionales y moleculares.....	89
Tabla 14. Marcadores moleculares y genéticos por año de diagnóstico	90
Tabla 15. Esquemas de quimioterapia de inducción utilizados para tratamiento intensivo y tratamiento no intensivo	92
Tabla 16. Proporción de los abordajes terapéuticos en pacientes mayores de 60 años según la disponibilidad de venetoclax en Colombia	94
Tabla 17. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes de acuerdo con el abordaje de tratamiento.....	95
Tabla 18. Características de los pacientes según la edad y el abordaje de tratamiento	101
Tabla 19. Respuesta al tratamiento de acuerdo con el abordaje de tratamiento.....	106
Tabla 20. Respuesta al tratamiento de acuerdo con el grupo de edad	106
Tabla 21. Descripción de los pacientes con resistencia.....	107
Tabla 22. Muerte según quimioterapia y rango de edad de los pacientes.....	108
Tabla 23. Causa de muerte de acuerdo con el enfoque terapéutico	109
Tabla 24. Esquema de quimioterapia de consolidación según AT a la inducción	110
Tabla 25. Esquema de quimioterapia de consolidación según rango de edad y abordaje de tratamiento a la inducción	111

Tabla 26. Características de los pacientes que recibieron trasplante	113
Tabla 27. Tipo de trasplante en función de la edad y el riesgo citogenético	114
Tabla 28. Características de los pacientes en recaída.....	115
Tabla 29. Supervivencia global del estudio de acuerdo con el abordaje de tratamiento	118
Tabla 30. Supervivencia global estratificada por las características de los pacientes	118
Tabla 31. Supervivencia libre de recaída para los pacientes del estudio	125
Tabla 32. SLE para los pacientes del estudio	128

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad por subtipos de leucemia a nivel mundial, 2019	21
Figura 2. Tendencia de la tasa de incidencia ajustada por edad de la LMA a nivel mundial, 1990-2019	23
Figura 3. Tendencia de la tasa de incidencia de LMA en Estados Unidos, 2000-2019.	24
Figura 4. Tendencia de la tasa de incidencia de LMA en Reino Unido, 1993-2018.	24
Figura 5. Incidencia de LMA en Reino Unido de acuerdo con el grupo de edad, 1993-2018	26
Figura 6. Tendencia de la incidencia de LMA de acuerdo con la edad, Suiza 1980-2019.	27
Figura 7. Tendencia de la tasa de incidencia según sexo para LMA a nivel mundial, 1990-2019.	28
Figura 8. Tendencia de la tasa de incidencia ajustada por edad de la LMA en Estados Unidos según sexo en el periodo 2000-2019	29
Figura 9. Tendencia de la tasa de mortalidad de los subtipos de leucemia en Estados Unidos, 2000-2020	32
Figura 10. Tendencia de la supervivencia relativa a un año en función de los subtipos de leucemia, Estados Unidos 2000-2019.....	33
Figura 11. Tendencia de la supervivencia relativa a los cinco años en función de los subtipos de leucemia, Estados Unidos 2000-2015.....	33
Figura 12. Tendencia de la tasa de mortalidad por LMA en distintas regiones de Suiza, 1990-2019	34
Figura 13. Tendencia de la supervivencia relativa a un año del diagnóstico de LMA en función de la edad, Estados Unidos 2000-2019	35
Figura 14. Tendencia de la tasa de mortalidad por LMA de acuerdo con la edad, Suiza 2015-2019	35
Figura 15. Supervivencia tras 1, 5 y 10 años del diagnóstico de LMA, 2015-2019	36
Figura 16. Supervivencia relativa a un año de acuerdo con el tipo de cáncer, Estados Unidos 2019	38
Figura 17. Tendencia de la supervivencia a un año de acuerdo con la raza, Estados Unidos 2000-2019	38
Figura 18. Tendencia de la supervivencia a cinco años de acuerdo con la raza, Estados Unidos 2000-2015.....	39

Figura 19. Proyecciones de población pre-covid-19 y post covid-19 para Colombia, de acuerdo con el Departamento nacional de estadísticas de Colombia	53
Figura 20. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio	81
Figura 21. Registro LMA PETHEMA-RENEHOC desglosado por año de diagnóstico	82
Figura 22. Evolución del registro de los pacientes con LMA según período de inclusión en PETHEMA-RENEHOC.....	82
Figura 23. Frecuencia acumulada del ingreso de los pacientes con LMA al registro PETHEMA-RENEHOC desglosado por el año de diagnóstico	83
Figura 24. Distribución de los pacientes del estudio según sexo y rangos de edad ...	84
Figura 25. Proporción de pacientes con ECOG de 0 a 4, según la edad	86
Figura 26. Número de estudios moleculares según año de diagnóstico	90
Figura 27. Distribución del abordaje de tratamiento según la edad de los pacientes..	91
Figura 28. Abordaje de tratamiento según el estado funcional, ECOG.....	98
Figura 29. Abordaje de tratamiento según el tipo de LMA.....	98
Figura 30. Abordaje de tratamiento según MRC	99
Figura 31. Supervivencia global para el total de pacientes del estudio.....	116
Figura 32. Supervivencia global según características al diagnóstico	120
Figura 33. Supervivencia global según características de riesgo y tratamiento	121
Figura 34. Supervivencia global según tratamiento post-remisión.....	122
Figura 35. Hazard Ratio para factores asociados a mortalidad en los pacientes del estudio.....	123
Figura 36. Supervivencia global de acuerdo con la presentación de recaída	124
Figura 37. Factores asociados negativamente a sobrevida libre de recaída en los pacientes del estudio	127
Figura 38. Factores asociados negativamente a la SLE en los pacientes del estudio	130

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACDA	Citarabina en dosis altas
ACHO	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
ADN	Ácido desoxirribonucleico
alo-TPH	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
Ara-C	Citarabina
AT	Abordaje de tratamiento
auto-TPH	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
BCR:ABL1	<i>Breakpoint cluster region:abelson 1</i>
CAC	Cuenta de Alto Costo
CBFB:MYH11	<i>Core-binding factor subunit beta: Myosin heavy chain 11</i>
CCI	Índice de comorbilidad de Charlson
CEBPA	<i>CCAAT/enhancer-binding protein alpha</i>
CHIP	Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado
CMF	Citometría de flujo
CPX-351	Daunorrubicina y citarabina liposomal
CRUK	<i>Cancer Research UK</i>
DNR	Daunorrubicina
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMR	Enfermedad mínima residual
EPS	Entidades promotoras de salud
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAB	Sistema <i>French-American-British</i>
FLAG-IDA	Fludarabina, citarabina, G-CSF. idarrubicina
FLT3	<i>Fms-like tyrosine kinase 3</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
h	Horas
Hb	Hemoglobina
HMA	Agentes hipometilantes
HR	Hazard ratio
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
IDA	Idarrubicina
IPS	Institución prestadora de servicios
IV	Intravenoso
KM	Kaplan-Meier
KMT2A	<i>Lysine methyltransferase 2A</i>
LDAC	Citarabina en dosis bajas
LDH	Lactato deshidrogenasa
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LLC	Leucemia linfocítica crónica
LMA	Leucemia mieloide aguda

LMA-CRM	Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia
LMA-RM	Leucemia mieloide aguda relacionada con mielodisplasia
LMA-s	Leucemia mieloide aguda secundaria
LMA-t	Leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento
LMC	Leucemia mieloide crónica
LPA	Leucemia promielocítica aguda
MinSalud	Ministerio de Salud y Protección Social
MLFS	Libre de enfermedad leucémica por morfología
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MTZ	Mitoxantrona
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NMP	Neoplasias mieloproliferativas
NPM1	<i>Nucleofosmina-1</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCNR	Prevalencia de casos nuevos reportados
PH	Progenitores hematopoyéticos
PETHEMA	Programa Español de Tratamientos en Hematología
QI	Quimioterapia intensiva
QnI	Quimioterapia no intensiva
R/R	Recaída o resistencia
RR	Riesgo relativo
RC	Remisión completa
RCi	Remisión completa con recuperación incompleta
RCp	Remisión completa con recuperación hematológica parcial
RENEHOC	Registro Epidemiológico de las Cohortes de Pacientes Diagnosticados con Neoplasias y Enfermedades Hematológicas en Colombia
RIQ	Rango intercuartílico
RP	Remisión parcial
RUNX1	<i>Runt-related transcription factor 1</i>
RUNX1T1	<i>Related transcription factor 1; translocated to 1</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SG	Supervivencia global
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SLR	Supervivencia libre de recaída
SLE	Supervivencia libre de eventos
SMD	Síndrome mielodisplásico
SP	Sangre periférica
TRG	Tasa de respuesta global
TS	Terapia de soporte
TP53	<i>Tumor protein 53</i>

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

La leucemia mieloide aguda (LMA) se considera un subtipo de la leucemia aguda no linfóide. Esta enfermedad se caracteriza por la insuficiente maduración de los progenitores mieloides, lo que resulta en la presencia excesiva de progenitores hematopoyéticos inmaduros y diversas manifestaciones de insuficiencia medular, como neutropenia, trombocitopenia y anemia (Meleveedu, 2024; Sekeres, 2010). La LMA tiene una mayor prevalencia en hombres que en mujeres y su incidencia muestra una tendencia al aumento en individuos de edad avanzada, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 68 años en los Estados Unidos (American Cancer Society., 2023).

En el año 2019, a nivel mundial, la LMA se destacó por presentar la tasa de mortalidad más alta en comparación con los otros tres subtipos de leucemia: leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfocítica crónica (LLC); y ocupó el segundo lugar en términos de tasa de incidencia dentro de este grupo de enfermedades (Figura 1) (National Cancer Institute, 2023).

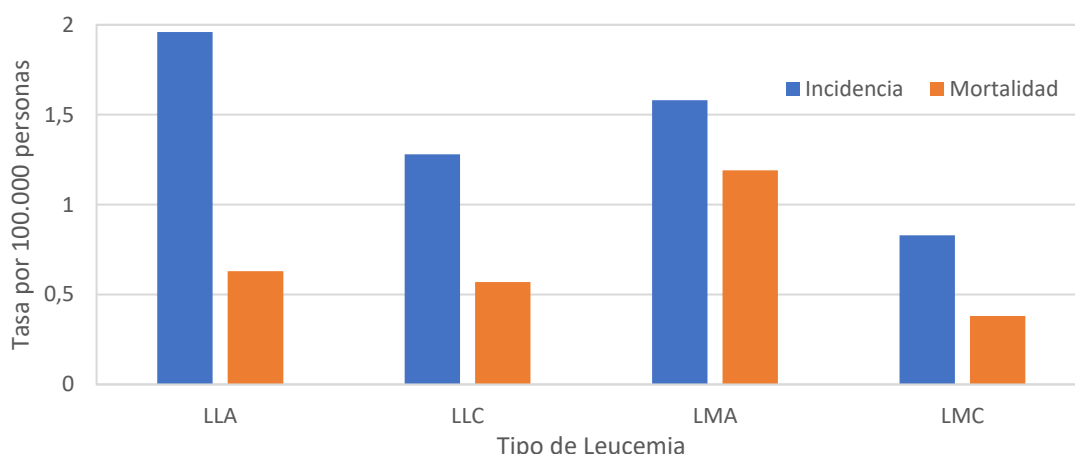


Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad por subtipos de leucemia a nivel mundial, 2019

La fisiopatología de la LMA se origina en la perturbación genética de los progenitores hematopoyéticos, que favorece la expansión maligna y clonal de los blastos mieloides, o células madre leucémicas, las cuales generan una hematopoyesis ineficiente y otras alteraciones patológicas que conllevan a las manifestaciones de la enfermedad (Shallis *et al*, 2019).

Los estudios para el diagnóstico incluyen la morfología, la inmunohistoquímica, y los estudios citogenéticos y moleculares. En cuanto a la morfología, se debe hacer un

recuento de 200 o más leucocitos en frotis de sangre periférica (SP) y 500 células nucleadas en frotis de médula ósea (Arber *et al*, 2016; Vardiman *et al*, 2009).

En la actualidad, un grupo de expertos denominado *International Consensus Classification* (ICC) ha propuesto reformular los criterios diagnósticos de la LMA, en contraposición a la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022 (Khoury *et al*, 2022). Según el ICC se establece que se puede diagnosticar LMA cuando se detecta la presencia de al menos un 10% o más de blastos en la médula ósea o en la sangre, siempre y cuando se acompañe de las anomalías genéticas recurrentes que caracterizan subtipos específicos de LMA (Döhner *et al*, 2022)

El tratamiento de las LMA se ve influido por una serie de factores que dependen tanto del paciente como de la naturaleza de la enfermedad. Dentro de estos factores, los más relevantes son la edad del paciente, la presencia de otras condiciones médicas, el perfil genético individual, aspectos sociodemográficos y la calidad de la atención médica recibida. Todos estos elementos son cruciales para determinar la estrategia terapéutica adecuada y, en última instancia, para influir en la supervivencia y la calidad de vida del paciente con LMA (Shallis *et al*, 2019).

1.2 Incidencia

En el año 2020, el estudio *Global Burden of Disease* (GBD), dirigido por el *Institute for Health Metrics and Evaluation* de la Universidad de Washington (Estados Unidos) presentó por primera vez una estimación independiente de la población para los 204 países y territorios en todo el mundo. Este cálculo se realizó mediante un enfoque estandarizado y replicable, utilizando datos de salud recopilados de hospitales, organismos gubernamentales, encuestas y otras fuentes de datos a nivel global. Además, este mismo estudio dio origen a una plataforma interactiva que permite explorar sus resultados desde 1990 hasta 2019. Esta plataforma proporciona información de acceso público con la capacidad de comparar las estimaciones dentro de un país, entre diferentes países, regiones del mundo e incluso a nivel global. Además, permite analizar tendencias según la edad y el género (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020).

En cuanto a la incidencia ajustada por edad de la LMA a nivel mundial, según los datos proporcionados por el GBD, esta se situó en 1,6 casos por cada 100.000 habitantes. Esta cifra reveló un incremento continuo hasta el año 2015, cuando se alcanzó una tasa de incidencia de 1,8 casos por cada 100.000 habitantes.

Posteriormente, se observó un descenso gradual hasta llegar a una incidencia de 1,8 casos por cada 100.000 habitantes en el año 2019, Figura 2 (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020).

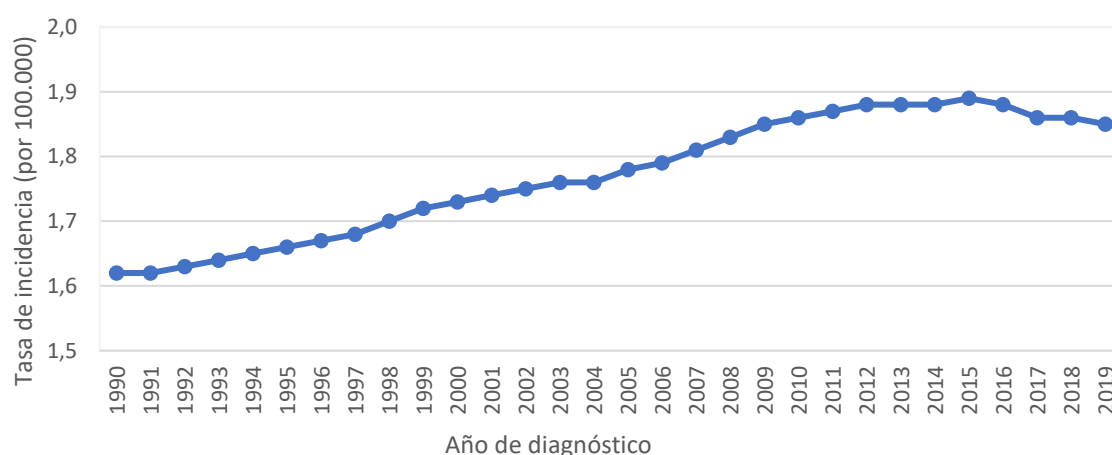


Figura 2. Tendencia de la tasa de incidencia ajustada por edad de la LMA a nivel mundial, 1990-2019

Desde 1973, el programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), afiliado al *National Cancer Institute* de Estados Unidos, ha sido responsable de la recopilación de datos poblacionales relacionados con la incidencia y mortalidad del cáncer en el país. Siguiendo una metodología similar al GBD, SEER ha desarrollado también una plataforma interactiva que alberga datos de acceso público sobre las estadísticas del cáncer en la población estadounidense desde el año 2000 hasta el 2020 (National Cancer Institute, 2023).

Según los informes del SEER, la tasa de incidencia ajustada por edad de la LMA se situó en 3,9 casos por cada 100.000 personas-año. Estos datos revelaron una tendencia descendente hasta el año 2007, cuando se alcanzó la tasa más baja de incidencia, con 3,6 casos por cada 100.000 personas-año. Posteriormente, se observó un aumento progresivo, hasta un punto máximo de incidencia en el año 2010, de 4 casos por cada 100.000 personas-año. A partir de ese momento, la tendencia se mantuvo relativamente constante hasta el año 2019, cuando se reportó una incidencia de LMA de 4 casos por cada 100.000 personas-año (Figura 3) (National Cancer Institute, 2023).

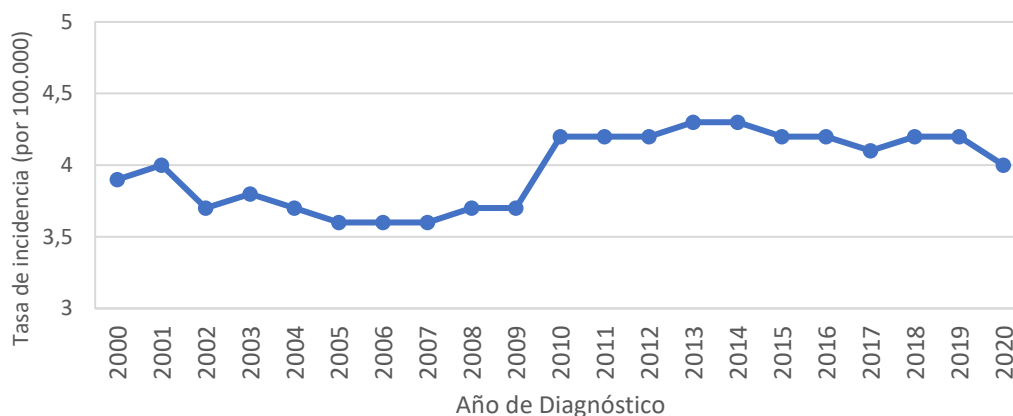


Figura 3. Tendencia de la tasa de incidencia de LMA en Estados Unidos, 2000-2019.

De igual manera, *Cancer Research UK* (CRUK), dedicada a la investigación del cáncer y a la promoción de políticas de salud relacionadas con este tipo de enfermedades, ha publicado datos de acceso público sobre las tendencias de la incidencia de la LMA en el Reino Unido desde 1993 hasta 2018. Estos datos muestran una tasa de incidencia inicial de 4,1 casos por cada 100.000 habitantes para el período de 1993-1995, con tendencia al ascenso que se mantuvo hasta el período de 2013-2015, que registró una tasa de 5,5 casos por cada 100.000 habitantes. Posteriormente, se observó descenso hasta el último período registrado, 2016-2018, con una incidencia de 4,9 casos por cada 100.000 habitantes (Figura 4) (Cancer Research UK, 2021).

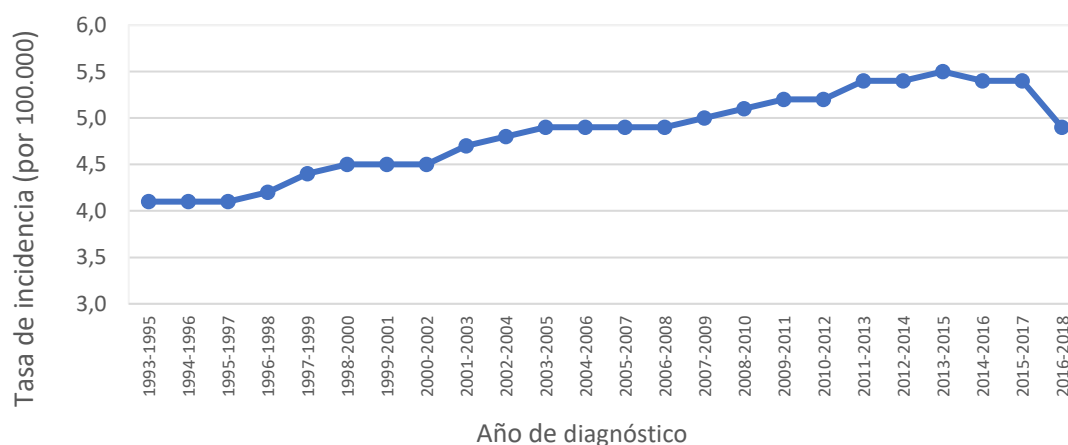


Figura 4. Tendencia de la tasa de incidencia de LMA en Reino Unido, 1993-2018.

Además, países como Dinamarca han notificado incidencias de LMA similares a las registradas en los Estados Unidos (International Agency for Research on Cancer, 2020).

En contraste, en otras naciones se han observado tasas de incidencia más bajas, como es el caso de Argelia, que registra 0,9 casos por cada 100.000 personas-año, y Colombia, donde, según el informe de la Cuenta de Alto Costo (CAC) de 2021, la

prevalencia de casos nuevos reportados (PCNR) de LMA se ubica en 0,79 por cada 100.000 habitantes adultos (Bekadja *et al*, 2011; Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, 2022).

Cuando se analiza las tasas de incidencia global de la LMA en función del índice sociodemográfico, se observa que estas suelen ser más elevadas en países con un índice sociodemográfico alto en comparación con aquellos que presentan un índice sociodemográfico bajo, como se detalla en la Tabla 1 (Vos *et al*, 2020; Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020). Esta disparidad posiblemente se deba a la mayor capacidad de los países de mejores ingresos para implementar estrategias de intervención, incluyendo el diagnóstico temprano de estas enfermedades, aprovechando así las oportunidades disponibles.

Tabla 1. Incidencia global de la LMA de acuerdo con el índice sociodemográfico

Índice sociodemográfico	Incidencia
Bajo	0,9
Medio-bajo	1,0
Medio	1,1
Medio-alto	1,4
Alto	2,7

No obstante, la disparidad en las estimaciones de incidencia entre los estudios basados en registros y los basados en reclamaciones de servicios médicos representa un desafío común que dificulta la documentación precisa de la incidencia y prevalencia de la LMA. Según Shallis R. *et al.*, han destacado estas discrepancia en sus investigaciones, observando diferencias significativas en las estimaciones de incidencia entre los diversos métodos de análisis basados en registros y aquellos basados en reclamaciones, lo que complica aún más la tarea de documentar con exactitud la incidencia y prevalencia de la LMA (Shallis *et al*, 2019).

1.3 Edad

La LMA es una enfermedad que afecta principalmente a la población de edad avanzada. Esta tendencia se refleja en el aumento gradual de las tasas de incidencia de LMA registradas por el GBD. Es así como en el año 2019, se observaron tasas de incidencia más elevadas en personas mayores de 55 años, con una tasa de 5,3 casos por cada 100.000 habitantes, en comparación con las poblaciones menores de 20 años, que presentaron una incidencia de LMA de 0,6 casos por cada 100.000 habitantes (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020).

Del mismo modo, el SEER también informó para el mismo año un aumento gradual de la incidencia de LMA directamente relacionado con la edad. Se registraron tasas de incidencia de 1,3 casos por cada 100.000 personas-año en individuos menores de 50 años, 5,2 casos por cada 100.000 personas-año en el grupo de 50 a 64 años, y la tasa de incidencia más alta se observó en la población de 65 años o más, con un total de 19,8 casos por cada 100.000 personas-año (National Cancer Institute, 2023).

Por otra parte, al analizar las estadísticas proporcionadas por CRUK, se identificó un patrón en la incidencia de la LMA en relación con los grupos de edad. Específicamente, se observó que la población mayor de 70 años presentó tasas de incidencia más elevadas y una tendencia al aumento a lo largo del período analizado. En cambio, en los grupos de edad que abarcaron desde 0 hasta 69 años, se registró una incidencia constante y de menor magnitud durante el período que abarca desde 1993 hasta 2018 (Figura 5) (Cancer Research UK, 2021).

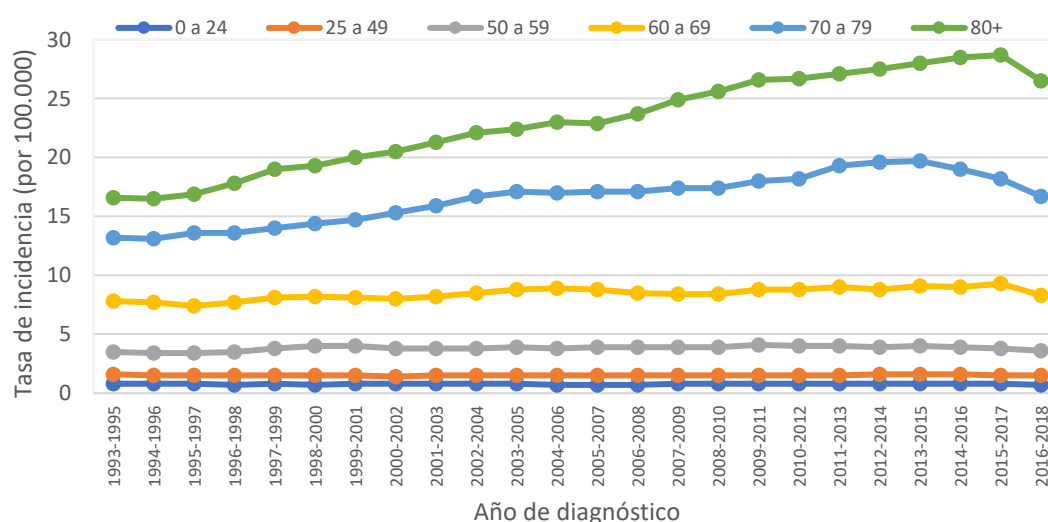


Figura 5. Incidencia de LMA en Reino Unido de acuerdo con el grupo de edad, 1993-2018

Así mismo, en el registro sueco también se observó un comportamiento directamente proporcional entre la edad y la incidencia de LMA, con tasas más altas en adultos mayores. En el año 2015-2019, las tasas de incidencia alcanzaron su punto máximo en el grupo de mayores de 75 años, registrando valores de hasta 26,5 casos por cada 100.000 personas-año (Figura 6) (National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, 2022b).

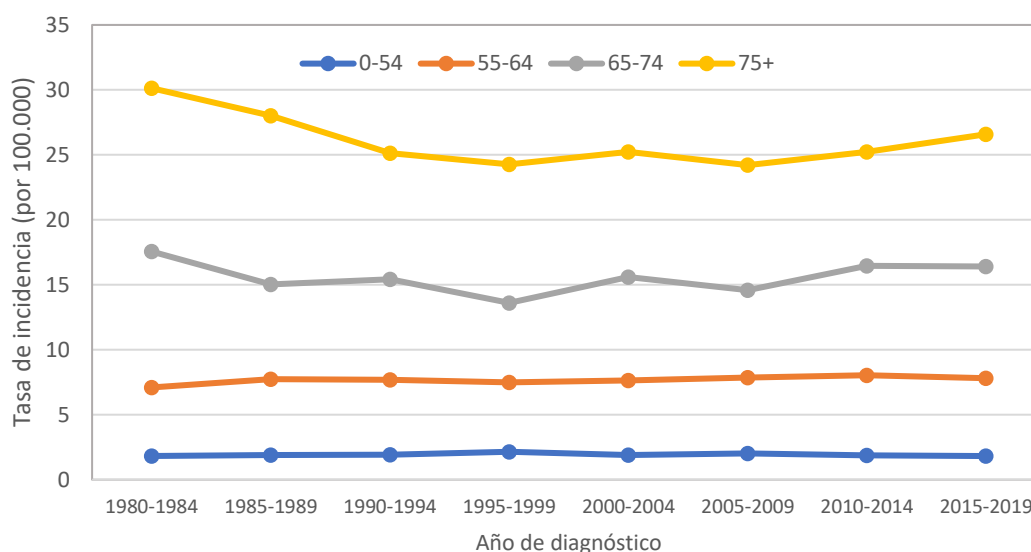


Figura 6. Tendencia de la incidencia de LMA de acuerdo con la edad, Suiza 1980-2019.

Finalmente, y en línea con los hallazgos previamente mencionados, en Colombia, según el informe de CAC de 2021, se reportó una mediana de edad al momento del diagnóstico de LMA de 58 años (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, 2022). En contraste, en Argelia, se ha observado una mayor frecuencia de casos en edades menos avanzadas, con una mediana de edad al diagnóstico de 42 años (Bekadja *et al*, 2011).

1.4 Sexo

La tendencia de la tasa de incidencia de la LMA a nivel mundial, en el período comprendido entre 1990 y 2019, revela una incidencia significativamente más alta en el género masculino. Los datos muestran que los hombres presentaron tasas de incidencia que oscilaron entre 1,4 y 1,5 casos por cada 100.000 habitantes, a diferencia de las mujeres cuyas tasas se situaron entre 1,2 y 1,3 casos por cada 100.000 habitantes, Figura 7 (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020).

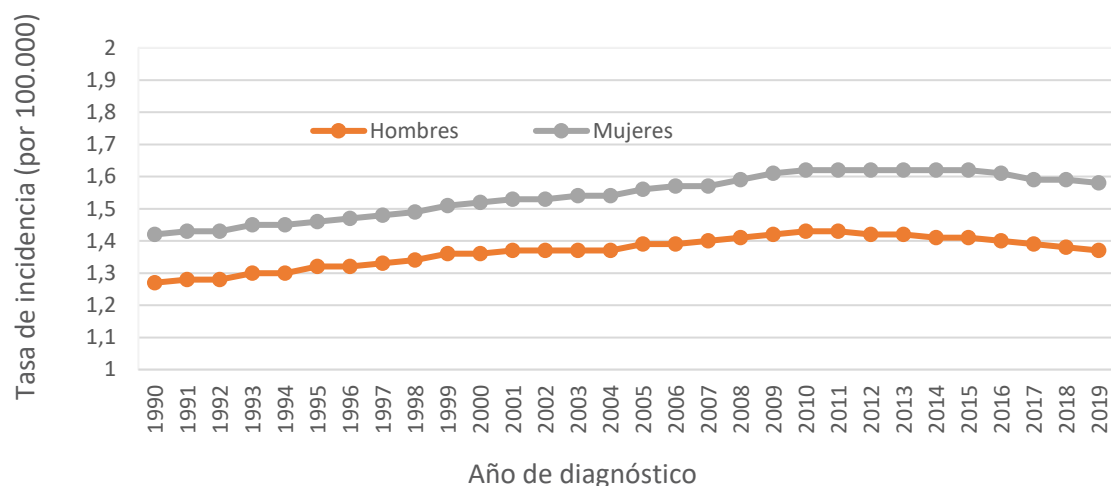


Figura 7. Tendencia de la tasa de incidencia según sexo para LMA a nivel mundial, 1990-2019.

Esta tendencia de una mayor incidencia de LMA en los hombres también fue reportada por el GBD para todos los continentes para el 2019 ver Tabla 2 (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020).

Tabla 2. Tabla de incidencia ajustada por edad regiones del mundo, 2019.

Región	Total	Hombres	Mujeres
Asia	1,1	1,2	0,9
Asia Central	1,5	1,7	1,4
Asia del Sur	1,0	1,1	0,9
Sudeste de Asia	1,3	1,4	1,2
Este de Asia	0,6	0,7	0,5
Oceanía	1,6	1,8	1,3
Australasia	2,9	3,3	2,5
Europa	2,5	2,9	2,1
Europa del Este	1,2	1,2	1,2
Europa Oriental	3,0	3,5	2,5
Europa Central	2,1	2,4	1,9
África	0,8	1,0	0,6
África subsahariana central	0,4	0,7	0,3
África subsahariana oriental	0,8	1,0	0,5
África subsahariana meridional	0,3	0,5	0,2
África subsahariana occidental	0,7	0,9	0,5
Norte de África y Oriente Medio	1,7	1,9	1,6
América	2,5	2,9	2,2
Caribe	1,5	1,6	1,4
América del norte	3,1	3,8	2,5
América Latina Andina	1,6	1,6	1,7
América Latina Central	1,6	1,6	1,6
América Latina Tropical	1,9	2,0	1,9
Sur de América Latina	1,9	2,1	1,7

Según SEER, la tendencia de mayores tasas de incidencia de LMA en hombres y mujeres también se mantiene en Estados Unidos (Figura 8) (National Cancer Institute, 2023).

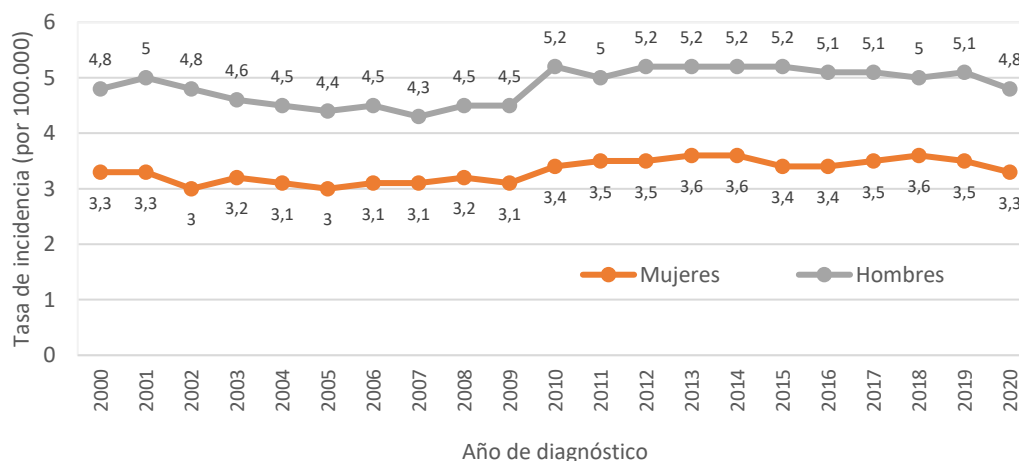


Figura 8. Tendencia de la tasa de incidencia ajustada por edad de la LMA en Estados Unidos según sexo en el periodo 2000-2019

En general, la incidencia de LMA es más alta en hombres que en mujeres, según lo describe la serie "*Cancer Incidence in Five Continents*" de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), que evaluó información procedente de 343 registros de cáncer en 65 países. Esta evaluación se enfocó en los cánceres diagnosticados entre 2008 y 2012. Las estadísticas presentadas corresponden a la incidencia del cáncer ajustada por edad y desglosada según la ubicación geográfica y el sexo (International Agency for Research on Cancer, 2017a). Se describe a continuación:

- En primer lugar, en el informe sobre América del Norte, se identificó que la región con la mayor incidencia de LMA, tanto en hombres como en mujeres, se encuentra en Arizona, Estados Unidos. La tasa de incidencia de LMA ajustada por edad fue de 6,7 casos por 100.000 habitantes en hombres y 4,5 casos por 100.000 habitantes en mujeres (International Agency for Research on Cancer, 2017b).

- En segundo lugar, para América Central y del Sur, se reportó la incidencia más alta de LMA en hombres en Florianópolis (Brasil) con una tasa de 5,6 casos por 100.000 habitantes, mientras que las mujeres tenían una incidencia de 2,8 casos por 100.000 habitantes, confirmando así una mayor incidencia en hombres en comparación con las mujeres. Para las mujeres, la incidencia más elevada se observó en Martinica, una colonia francesa, con una tasa de 3,1 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo,

de igual manera, la incidencia fue mayor para los hombres y correspondió a 4,2 casos por 100.000 habitantes (International Agency for Research on Cancer, 2017c).

- En tercer lugar en Europa, se identificó que Somme (Francia) tenía la mayor tasa de incidencia de LMA en hombres, con 5,3 casos por cada 100.000 habitantes, y en mujeres, 3,0 casos por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, en el caso de las mujeres, la incidencia más alta se presentó en Nuoro (Italia) con una tasa de 4,2 casos por cada 100.000 habitantes, la cual fue igual a la de los hombres (International Agency for Research on Cancer, 2017d).

- En cuarto lugar, para Asia, la incidencia más alta de LMA en hombres se encontró en Israel, con una tasa de 4,2 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que para las mujeres fue de 2,2 casos por cada 100.000 habitantes. En cuanto a las mujeres, la mayor incidencia se observó en Yamagata (Japón) con una tasa de 3,6 casos por cada 100.000 habitantes, ligeramente superior a la de los hombres, donde la incidencia fue de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes (International Agency for Research on Cancer, 2017g).

- En quinto lugar en África, la incidencia de LMA más alta en hombres se registró en Sétif (Argelia) con una tasa de 2,6 casos por cada 100.000 habitantes, consistentemente el doble de la incidencia en mujeres. En la República de Seychelles, las mujeres presentaron una incidencia de LMA ajustada por edad de 3 casos por cada 100.000 habitantes, lo cual contrasta con la mayoría de las regiones, ya que en esta, la incidencia fue mayor que la de los hombres, siendo de 1,9 casos por 100.000 habitantes (International Agency for Research on Cancer, 2017e).

Y finalmente, para América del sur, la incidencia de LMA según 24 registros de cáncer de base poblacional reportados ante la IARC, evidencian superiores tasas para los hombres exceptos para ciudades como Manizales en Colombia, Chaco en Argentina y Concepción en Chile (Tabla 3) (International Agency for Research on Cancer, 2017f).

Tabla 3. Incidencia global de la LMA en américa del sur para el periodo 2008-2012 según GLOBOCAN.

Ubicación	Hombres	Mujeres
Colombia		
Bucaramanga	2,6	1,4
Pasto	1,6	1,4
Manizales	1,4	1,7
Cali	3,3	2,7
Brasil		
Florianópolis	5,6	2,8

Ubicación	Hombres	Mujeres
Jaú	2,9	2,8
Aracajú	2,5	1,4
Curitiba	3,5	2,9
Poços de Caldas	2,5	2
Perú		
Lima	2,5	1,9
Ecuador		
Guayaquil	2,4	2,2
Cuenca	2,7	2
Loja	4,6	2,7
Quito	3,5	2,6
Guayana Francesa	5,4	2,2
Uruguay	3,2	2,3
Argentina		
Mendoza	3	2,7
Chaco	0,9	1,3
Tierra del Fuego	1,8	0,9
Córdoba	1,5	1,5
Chile		
Valdivia	2,9	2,9
Región de Antofagasta	1,7	1,2
Provincia Bío Bío	3,7	1,3
Concepción	2,1	2,7

En el registro de cáncer sueco, también se ha observado una mayor incidencia de cáncer en hombres en comparación con las mujeres. Por ejemplo, para el período 2010-2014, la incidencia fue de 5,3 casos por cada 100.000 personas-año en hombres y de 3,4 casos por cada 100.000 personas-año en mujeres (National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, 2022b).

1.5 Prevalencia

De acuerdo con los datos del GBD para el año 2019, la tasa de prevalencia global de LMA para ambos sexos fue de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes por año. En cuanto a la prevalencia por grupos de edad, la LMA afectó a 6,3 casos por cada 100.000 habitantes en aquellos de 55 años o más, en contraste con los menores de 20 años, donde la tasa fue de 1,7 casos por cada 100.000 habitantes. En términos de sexo, no se encontraron diferencias significativas, con 2,5 casos por cada 100.000 habitantes para hombres y 2,5 casos por cada 100.000 habitantes para mujeres (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020) .

Durante el mismo período, según los datos del SEER, se estimó que un total de 73.168 personas vivían con LMA en los Estados Unidos, lo que equivale a una prevalencia de 22,2 casos por cada 100.000 habitantes. Dentro de este grupo de casos prevalentes de LMA, el 35,5% correspondía a individuos de 65 años o más (National Cancer Institute, 2023).

Para Colombia, según el informe de la CAC del año 2021, la prevalencia de la LMA fue del 3,8%, lo que equivale a 1.402 casos por cada 100.000 habitantes (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, 2022).

1.6 Supervivencia

Según las estadísticas proporcionadas por el SEER, en Estados Unidos, la tasa de mortalidad por LMA ha mostrado una tendencia estable desde el año 2000 hasta el 2020; tanto la tasa inicial como la tasa final fueron de 2,7 casos por 100.000 habitantes. En contraste con los demás subtipos de leucemia evaluados, la mortalidad por LMA fue superior (Figura 9) (National Cancer Institute, 2023).

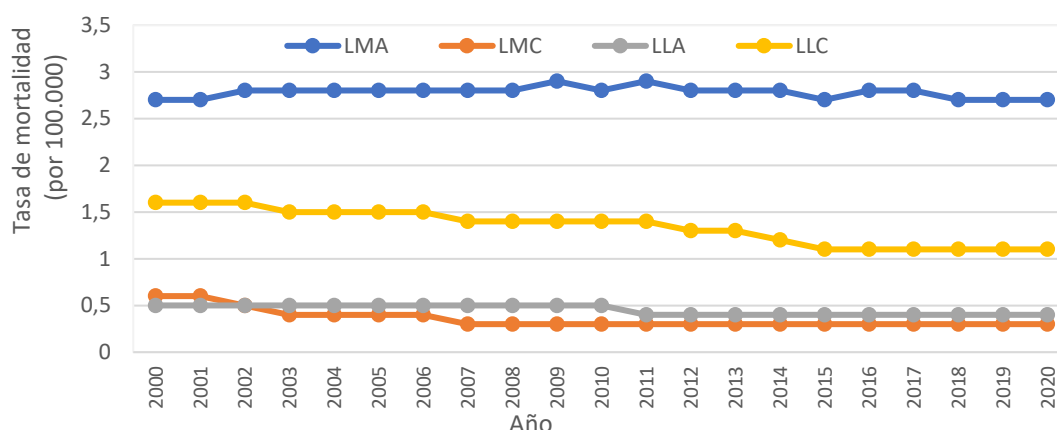


Figura 9. Tendencia de la tasa de mortalidad de los subtipos de leucemia en Estados Unidos, 2000-2020

Durante el período de 2000 a 2019, el SEER detectó un incremento constante en la supervivencia relativa (SR) de los individuos diagnosticados con LMA a partir del primer año de su diagnóstico. En el año 2000, esta SR era de 37,3%, mientras que para el año 2019, mostró un aumento a 54,6%. No obstante, al comparar esta tasa con la SR observada en otras leucemias, se evidenció que la LMA presentó índices de SR relativa más bajos, como se detalla en la Figura 10. (National Cancer Institute, 2023)

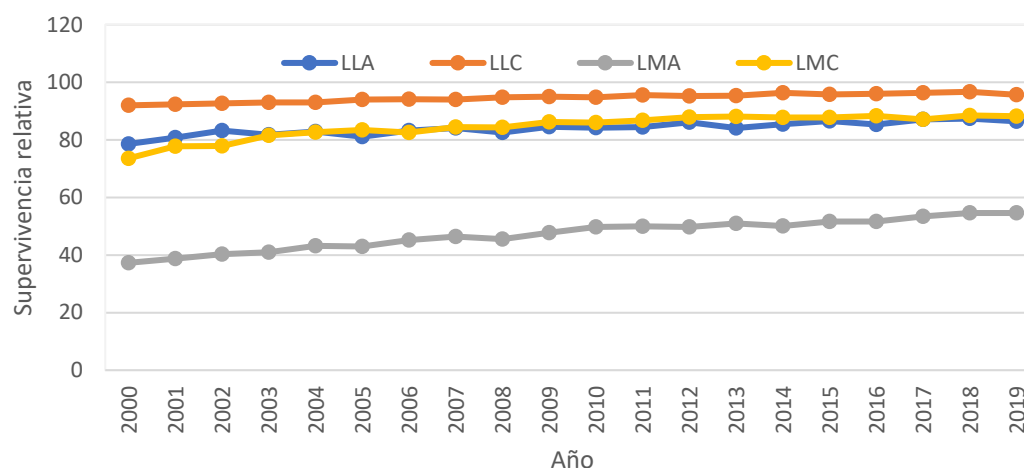


Figura 10. Tendencia de la supervivencia relativa a un año en función de los subtipos de leucemia, Estados Unidos 2000-2019

En lo que respecta a la SR de los pacientes a los cinco años del diagnóstico de LMA, el SEER proporciona datos desde el año 2000 hasta el 2015, en los que se evidencia una tendencia similar a la presentada en la SR a un año después del diagnóstico de LMA. Este período inició con una supervivencia del 19,2% y con aumento gradual alcanzó un valor del 32,5% en 2015. No obstante, al comparar estos resultados con los observados en otros subtipos de leucemias estudiados, se aprecia que, si bien en estos subtipos también hay una tendencia al aumento, su supervivencia se mantiene consistentemente por encima del 50% (Figura 11) (National Cancer Institute, 2023).

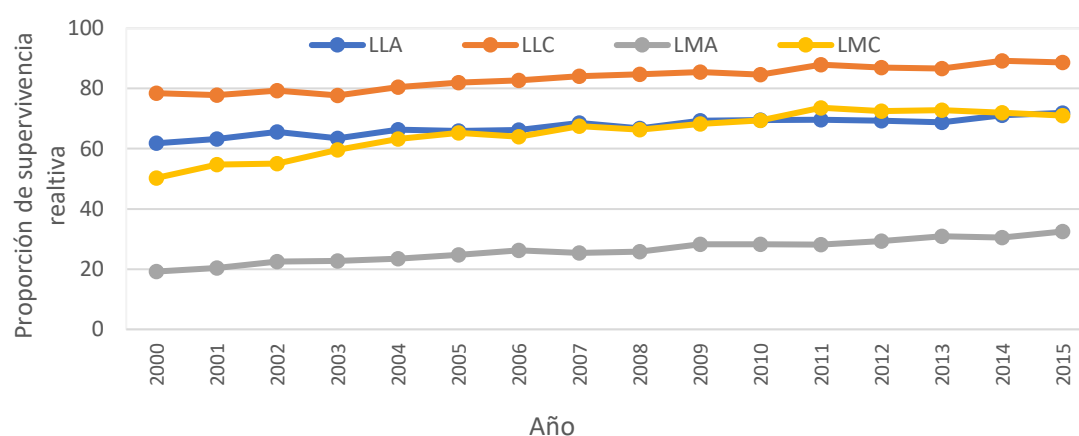


Figura 11. Tendencia de la supervivencia relativa a los cinco años en función de los subtipos de leucemia, Estados Unidos 2000-2015

En el registro de LMA suizo, la tasa de mortalidad para LMA en 1990 fue de 3,1 casos por cada 100.000 personas-año. Esta tasa disminuyó gradualmente a lo largo de las décadas siguientes, llegando a 2,5 casos por cada 100.000 personas-año en el período comprendido entre 2015 y 2019.

En las regiones de habla francesa e italiana de Suiza, la tasa de mortalidad inicial de la LMA, en el período 1990-1994 fue de 3,1 casos por cada 100.000 personas-año. De manera consistente, esta tasa también experimentó una disminución sostenida, llegando a 2,5 casos por cada 100.000 personas-año durante el período 2015-2019.

De manera similar, en la región de habla alemana de Suiza, la tasa de mortalidad comenzó en 3,1 casos por cada 100.000 personas-año en 1990 y experimentó un descenso constante, culminando en una tasa de 2,5 casos por cada 100.000 personas-año en el período 2015-2019 (Figura 12). (National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, 2022c).

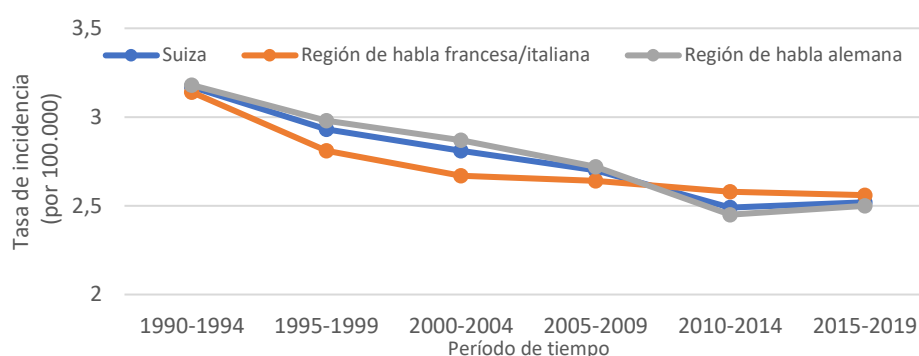


Figura 12. Tendencia de la tasa de mortalidad por LMA en distintas regiones de Suiza, 1990-2019

En relación con la mortalidad por LMA, se han identificado varios factores que influyen en la supervivencia. Estos factores incluyen la edad, el género, el subtipo genético, el estadio de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y el tratamiento específico utilizado. (Hulegårdh *et al*, 2015; Juliusson *et al*, 2012).

En cuanto a la variable de edad, un análisis poblacional realizado en Taiwán examinó la supervivencia global (SG) de pacientes con LMA a lo largo de tres periodos distintos (2002-2005, 2006-2010, 2011-2015), con resultados que indicaron que los pacientes menores de 65 años tenían una mediana de SG de 18 meses, mientras que aquellos mayores de 65 años presentaban una mediana de SG de 5 meses. Además, se destacó la edad avanzada como un factor de riesgo significativo de mortalidad en esta población, Hazard ratio (HR) ajustado= 1,031, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) de 1,029 – 1,302 (Chien *et al*, 2023).

Adicionalmente, según los datos del registro SEER para el año 2015, se observó que la SR a un año del diagnóstico de LMA variaba según la edad. Los pacientes menores de 50 años tenían una SR del 64,9%, en comparación con el 38,4% en el grupo de 50-64 años y el 10,4% en los mayores de 65 años (Figura 13) (National Cancer Institute, 2023).

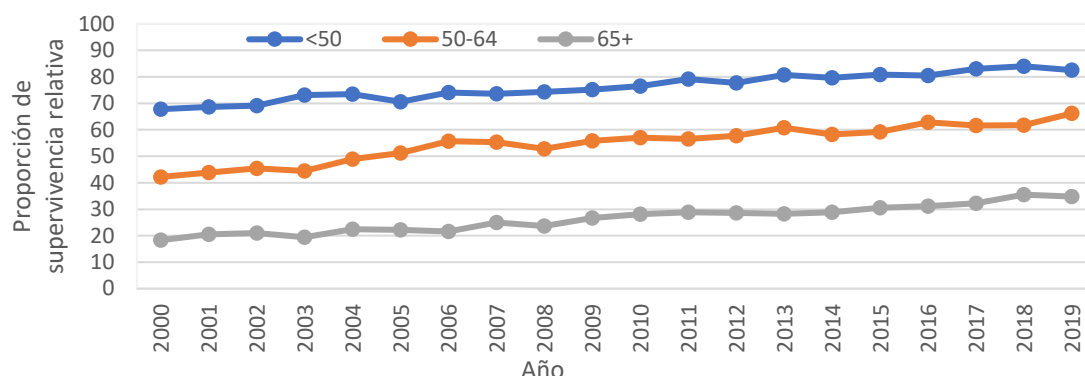


Figura 13. Tendencia de la supervivencia relativa a un año del diagnóstico de LMA en función de la edad, Estados Unidos 2000-2019

En el registro suizo, se pudo identificar una correlación directamente proporcional entre la edad y la tasa de mortalidad. Los adultos mayores, en particular, presentaron las tasas de mortalidad más elevadas. Durante el período de 2015 a 2019, las personas mayores de 75 años registraron una tasa de mortalidad de 25,7 casos por cada 100,000 personas-año (Figura 14) (National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, 2022c).

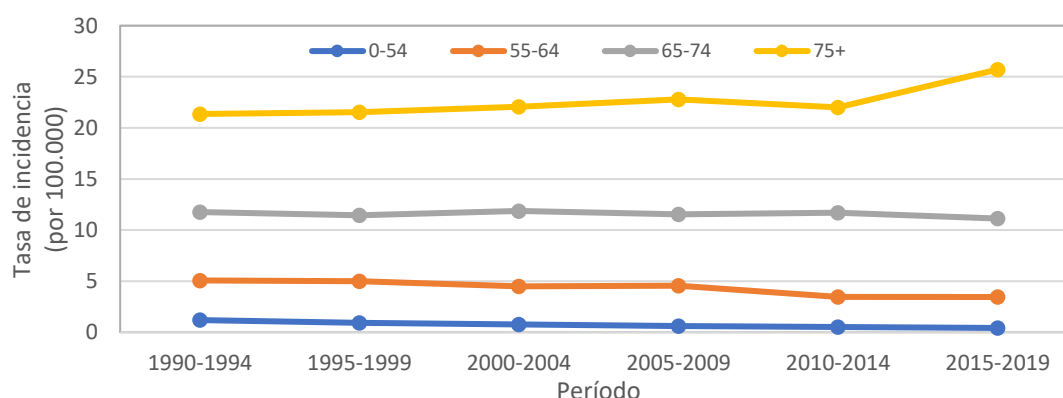


Figura 14. Tendencia de la tasa de mortalidad por LMA de acuerdo con la edad, Suiza 2015-2019

En lo que respecta al género, en el registro sueco se observó una mayor tasa de supervivencia en las mujeres en comparación con los hombres: 34,3% y 27,3%, respectivamente (Figura 15) (National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, 2022a).

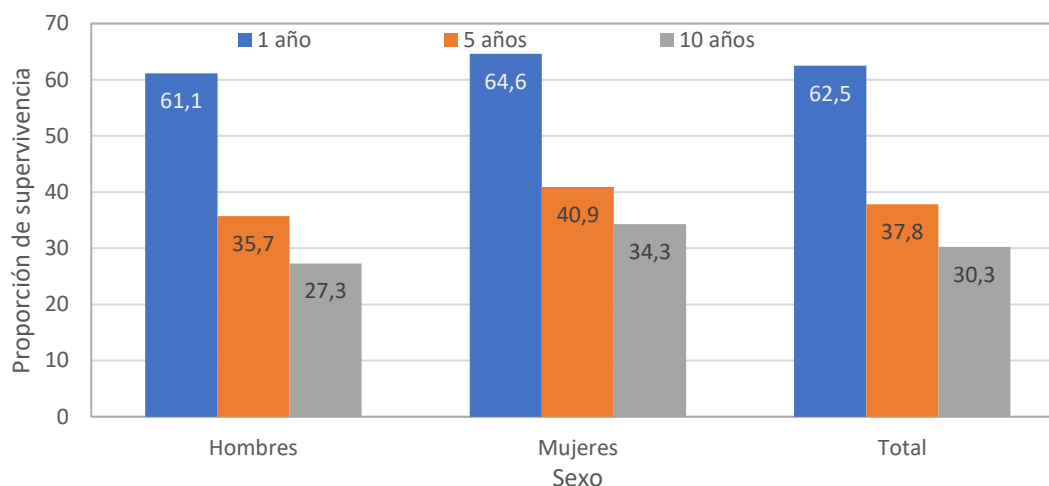


Figura 15. Supervivencia tras 1, 5 y 10 años del diagnóstico de LMA, 2015-2019

En respuesta a la mayor incidencia de la LMA en adultos mayores, así como a los desafíos en su tratamiento y a la menor supervivencia, los estudios clínicos han comenzado a centrar su atención en la optimización de los resultados en los pacientes de este grupo demográfico. Un estudio destacado en este contexto es el estudio VILMA, llevado a cabo por investigadores del Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA), en el cual se evaluaron los resultados de pacientes mayores de 60 años en función de los patrones de tratamiento utilizados. Los resultados revelaron una mediana de SG de 4,6 meses para toda la cohorte, con tasas de supervivencia a 1 y 5 años del 29% y 7%, respectivamente. Este estudio destacó que los pacientes que recibieron diferentes modalidades de tratamiento presentaban diferencias en su SG: la terapia de soporte exclusivo (TS) mostró una mediana de SG de 1,2 meses, los que recibieron quimioterapia no intensiva (QnI) lograron una mediana de SG de 7,8 meses, y aquellos que recibieron un régimen de quimioterapia intensiva (QI) lograron una mediana de SG de 8,6 meses. (Martínez-Cuadrón *et al*, 2021).

Asimismo, se ha observado que el tipo de respuesta al tratamiento alcanzada influye en la SG de los pacientes, un estudio realizado en la Clínica FOSCAL en Colombia evidenció que los pacientes que lograron una remisión completa (RC) después del tratamiento de inducción tuvieron una mediana de SG de 35,7 meses,

significativamente mayor en comparación con aquellos con remisión parcial (RP) cuya mediana de SG fue de 8,9 meses (Sossa *et al*, 2018).

Además, una investigación retrospectiva realizada en otro centro hospitalario de Colombia, la Fundación Valle del Lili, enfocada en pacientes mayores de 60 años diagnosticados con LMA entre los años 2013 y 2019, reveló diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes en función del tratamiento recibido. Este estudio encontró que la mediana de SG entre pacientes tratados con quimioterapia fue considerablemente mayor que la de aquellos que no recibieron ningún régimen (250 días en comparación con 28 días, $p=0,001$). Adicionalmente, durante el seguimiento, se observó que los pacientes que no recibieron quimioterapia tenían diez veces más probabilidades de fallecer, independientemente de factores como la edad, el sexo y el estado funcional (Mendoza-Urbano *et al*, 2023).

Estos estudios revelan una clara asociación entre el tipo de tratamiento, la respuesta al tratamiento y la supervivencia en pacientes de edad avanzada con LMA. Los enfoques terapéuticos, especialmente aquellos que incluyen quimioterapia y logran una RC, parecen tener un impacto significativo en la mejora de la supervivencia en esta población, destacando la importancia de personalizar los tratamientos para optimizar los resultados clínicos en pacientes mayores con LMA.

Definitivamente, la edad avanzada se revela como un factor predictor de una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad intrínsecamente resistente a la quimioterapia o de alto riesgo en el contexto de la LMA. Esto es secundario a la presencia de un perfil citogenético o molecular desfavorable, así como con el desarrollo de LMA secundaria (LMA-s). Con base en estos factores, los pacientes mayores diagnosticados con LMA muestran tasas más bajas de RC y, lamentablemente, tasas más elevadas de recaída. (Appelbaum *et al*, 2006; Podoltsev *et al*, 2017)

En el 2019, según las estadísticas del SEER, la LMA representó la cuarta peor SR a un año por tipo de cáncer. Se esperaba que, para el 2023, ocurrieran alrededor de 11.310 muertes a causa de LMA (Figura 16) (National Cancer Institute, 2023).

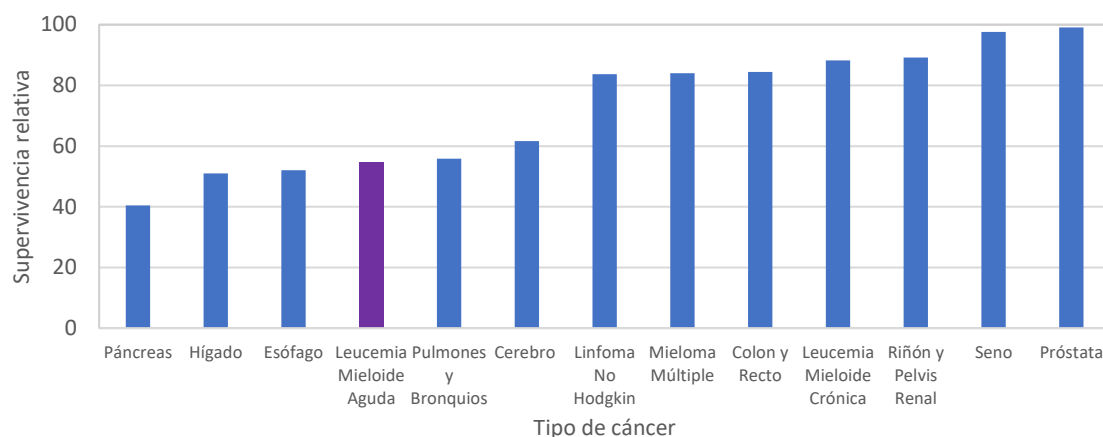


Figura 16. Supervivencia relativa a un año de acuerdo con el tipo de cáncer, Estados Unidos 2019

1.7 Raza

En lo que respecta a la raza y la incidencia de la LMA, se observa que las tasas más altas de incidencia se encuentran en la población caucásica, mientras que las tasas más bajas se registran entre los nativos de las Islas del Pacífico/Alaska (Howlader N *et al*, 2010).

Referente a la raza como factor que influye en los desenlaces de los pacientes con LMA, de acuerdo con las estadísticas del SEER durante el periodo comprendido entre el 2000 y el 2019, se observó una tendencia ascendente en la SR a un año del diagnóstico de la enfermedad y un leve predominio en las cifras de supervivencia de las personas de raza negra (incluyendo los hispanos) en comparación a las personas de raza blanca, incluyendo los hispanos (Figura 17) (National Cancer Institute, 2023).

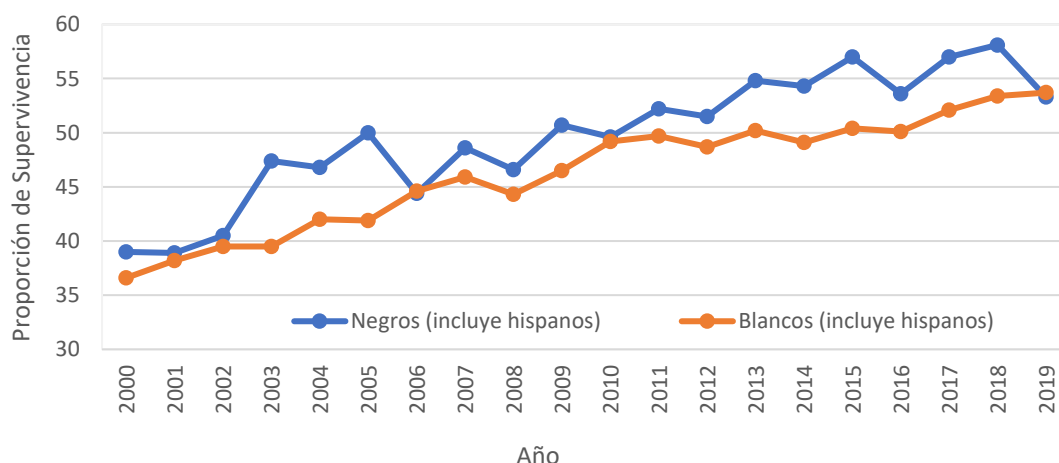


Figura 17. Tendencia de la supervivencia a un año de acuerdo con la raza, Estados Unidos 2000-2019

De igual manera, para la SR a cinco años luego del diagnóstico de LMA, se observó una tendencia ascendente con cifras levemente superiores en las personas de raza negra, incluyendo hispanos (Figura 18) (National Cancer Institute, 2023).

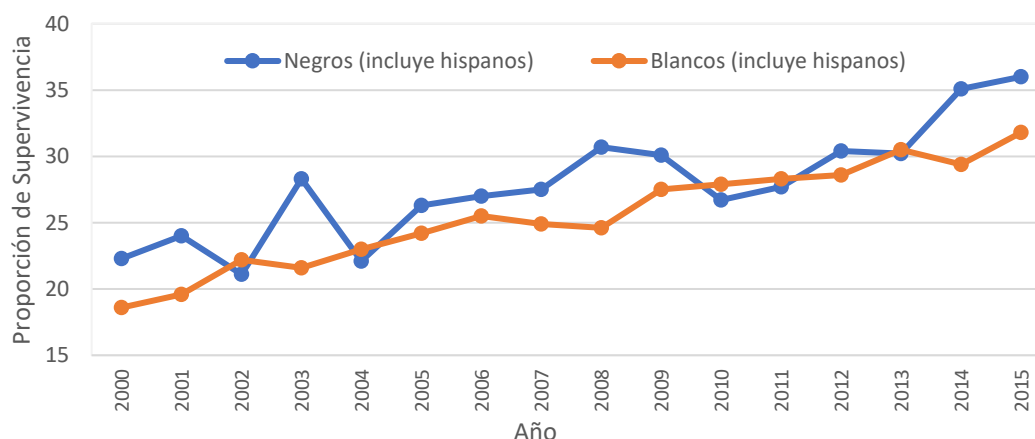


Figura 18. Tendencia de la supervivencia a cinco años de acuerdo con la raza, Estados Unidos 2000-2015

Asimismo, un estudio multistitucional realizado en Estados Unidos evidenció que en comparación con los pacientes de raza blanca (no hispanos), el riesgo de muerte por LMA fue significativamente mayor para los pacientes de raza negra (no hispanos) y marginalmente mayor para los pacientes hispanos y de otras razas o etnias. Además, el riesgo de muerte también fue mayor para los pacientes que residían en zonas con una mayor proporción de residentes de raza negra (no hispanos) y menor para los pacientes que residían en zonas con una mayor proporción de residentes de raza blanca, no hispanos (Abraham *et al*, 2022).

Otros factores que pueden tener influencia en el desenlace de supervivencia de los pacientes con LMA son el riesgo citogenético y el tipo de trasplante que reciban. Un estudio del grupo PETHEMA evaluó los resultados a largo plazo de los pacientes con LMA de riesgo citogenético intermedio que fueron sometidos a trasplante. En este estudio se evidenció que, el trasplante alogénico de células madre provenientes de un donante hermano compatible tuvo asociación con una supervivencia libre de leucemia superior y mayor SG luego de un año del trasplante (Rodríguez-Arbolí *et al*, 2021).

1.8 Factores pronósticos

La LMA es una enfermedad altamente heterogénea con pronósticos disímiles, dependiendo de múltiples factores de riesgo, ya sea dependientes de las características

del paciente, de las características de la enfermedad y por supuesto del medio socio económico y demográfico (Heuser et al, 2020).

Dentro de las características de los pacientes, además de la edad y la raza, que se mencionaron previamente, como factores pronósticos también está la escala ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*, la cual es una herramienta valiosa para identificar a aquellos pacientes con cáncer que presentan un mayor riesgo de toxicidad durante el tratamiento y una peor supervivencia (Appelbaum et al, 2006). Sin embargo, es importante tener en cuenta que una escala ECOG deficiente al momento del diagnóstico puede ser reflejo de la gravedad de la enfermedad en sí, en lugar de indicar la presencia de problemas de salud adicionales (comorbilidades). Por lo tanto, al evaluar a los pacientes con LMA, es fundamental considerar tanto la escala de ECOG como la presencia de comorbilidades para prever los resultados clínicos y tomar decisiones sobre el tratamiento adecuado (Laribi et al, 2021; Juliusson et al, 2017). Se ha descrito que, al igual que la presencia de comorbilidades, un recuento inicial elevado de leucocitos también está vinculado a un pronóstico desfavorable (Heuser et al, 2020).

Dentro de las características de la enfermedad, uno de los aspectos relevantes es el tipo específico de LMA. La LMA con escasa diferenciación, también conocida como M0 según la clasificación FAB (*French-American-British*), y la leucemia megacarioblástica aguda se han vinculado con una peor supervivencia en comparación con otros subtipos de leucemia. La mediana de supervivencia para estos subtipos específicos ha sido reportada en 30,6 y 28,6 meses, respectivamente (Arber et al, 2016).

También la etiología de la LMA es un factor pronóstico, dado que la LMA-s y la LMA relacionada con el tratamiento (LMA-t) son entidades biológicamente distintas, con menor supervivencia en comparación a la LMA *de novo* (10 meses contra 15 meses, $p=0,0007$) (Schoch et al, 2004)., e igualmente también tienen pobre respuesta al tratamiento convencional (Østgård et al, 2015).

Algunos factores que dependen del entorno como el estilo de vida y los factores sociodemográficos también influyen en la supervivencia de los pacientes con LMA. Se ha observado que los fumadores, tanto activos como pasivos, tienen una peor supervivencia, siendo aún más baja para los fumadores activos (Finn et al, 2015; Byrne et al, 2011). Del mismo modo se ha informado que factores como el estado civil también tienen un impacto en la supervivencia. Los pacientes casados o en una relación de unión libre tienden a tener un menor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes solteros (Zheng et al, 2017).

Aunque el papel pronóstico del estado socioeconómico es inconsistente, se ha observado que los pacientes con un ingreso familiar más bajo y que residen en áreas con un nivel de pobreza más alto tienden a tener una peor supervivencia. En un estudio llevado a cabo por Byrne y sus colegas, se exploraron los efectos de las características demográficas y del tratamiento en la supervivencia de 4.659 pacientes con LMA de la base de datos del Registro de Cáncer del estado de Florida (Estados Unidos), que incluía pacientes hospitalizados y datos de hospitales ambulatorios del período 1998 a 2002. En el análisis multivariado, se encontró como predictores independientes de una peor supervivencia en la LMA: tener más de 50 años, ser de raza afroamericana, consumo de tabaco y residir en una zona con un mayor nivel de pobreza (Byrne *et al*, 2011).

1.9 Etiología y fisiopatología

La LMA se caracteriza por ser el resultado final de la acumulación de alteraciones genéticas en las células progenitoras hematopoyéticas, lo que promueve la expansión clonal maligna de los mieloblastos inmaduros. Estos mieloblastos inmaduros se acumulan principalmente en la médula ósea y en menor medida en la SP y otros órganos. La mayoría de los pacientes presentan una combinación de leucocitosis y manifestaciones de insuficiencia de la médula ósea, como anemia y trombocitopenia. La fatiga, la anorexia y la pérdida de peso son síntomas comunes, mientras que la presencia de adenomegalias y organomegalias es poco frecuente. Sin embargo, en el 2 al 9% de los casos de LMA, se observa compromiso extramedular (LMA-EM), que puede desarrollarse concomitantemente, posteriormente o, en raras ocasiones, incluso antes de la afectación de la médula ósea (Bakst *et al*, 2020).

La mayoría de los pacientes con LMA presentan una neoplasia maligna *de novo*, es decir, que se desarrolla en individuos previamente sanos. En contraste, la LMA-t generalmente se define como la LMA que surge de una terapia citotóxica previa, radioterapia ionizante o terapia inmunosupresora para una enfermedad no relacionada (Strickland & Vey, 2022).

La LMA-s se origina a partir del daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) inducido por exposiciones previas a quimioterapia o radioterapia, exposición a sustancias tóxicas no terapéuticas, o como una evolución de neoplasias malignas hematológicas previas, como el síndrome mielodisplásico (SMD) o las neoplasias mieloproliferativas (NMP). La LMA-s representa aproximadamente entre 10%-30% de todos los casos de LMA, y las LMA-t comprenden alrededor del 7%-15% de las LMA.

Sin embargo, es complicado estimar la proporción exacta de casos de LMA verdaderamente secundarias, ya que un porcentaje significativo de casos corresponde a transformaciones a LMA a partir de un SMD no diagnosticado previamente (Matthews & Pratz, 2022; Shallis *et al*, 2019; Martínez-Cuadrón *et al*, 2022).

1.9.1 LMA relacionada a terapia

En la quinta edición de la clasificación de la OMS para los tumores hematolinfoides se agrega una categoría denominada Neoplasia mieloide secundaria, la cual abarca enfermedades que surgen en el contexto de ciertos factores predisponentes conocidos. En esta categoría se agrupan las neoplasias mieloides que surgen secundariamente a la exposición a terapia citotóxica o predisposición de la línea germinal. La transformación a LMA que se origina en NMP se mantiene en la categoría NMP, mientras que la transformación LMA a partir de SMD y SMD/NMP se mantiene en LMA relacionada a mielodisplasia (LMA-RM) y reemplaza el término anterior LMA "con cambios relacionados con mielodisplasia", reflejando características biológicas más amplias que unifican este tipo de leucemia (Khoury *et al*, 2022).

La neoplasia maligna primaria más frecuente que precede a la LMA-t es el cáncer de mama, seguido del Linfoma no Hodgkin (Strickland & Vey, 2022).

Algunos de los agentes quimioterapéuticos más asociados con el riesgo de desarrollar LMA-t, incluyen los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida y la dacarbacina. Estos han mostrado alteraciones genéticas, como la monosomía 5, monosomía 7, delección del(5q), delección del(7q), mutación en *tumor protein 53* (TP53), y un tiempo de latencia de 2,5 a 5,9 años para el desarrollo de la LMA. En este caso, es común que la LMA esté precedida por el SMD (Christiansen *et al*, 2001). Los inhibidores de la topoisomerasa II (como las antraciclinas, mitoxantrona y etopósido), también están relacionados con el riesgo de leucemia mielomonocítica aguda y LMA-t, específicamente, sin el antecedente de síndromes mielodisplásicos relacionados con terapia observados con la LMA-t asociada a agentes alquilantes, y este tipo de leucemia se ha relacionado con translocaciones equilibradas en los cromosomas 11q23.3 (lysine methyltransferase 2A (KMT2A)) y 21q22.1 (Runt-related transcription factor 1, RUNX1), con un tiempo de años sin SMD previo (Shallis *et al*, 2019).

La radioterapia, también ha sido relacionada con el desarrollo de LMA en algunos casos. La LMA-s a la radioterapia es otra forma de LMA-t. La radioterapia puede causar daño en el ADN de las células hematopoyéticas en la médula ósea, lo que puede

aumentar el riesgo de mutaciones genéticas y la posterior transformación en LMA (Shallis *et al*, 2019).

La radioterapia para el cáncer de próstata se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de desarrollar LMA-t cuando se utiliza radioterapia de haz externo, generalmente administrada a una dosis de alrededor de 70 Gy. Además, la radioterapia de intensidad modulada, una técnica moderna que ha sustituido en gran medida a la radioterapia de haz externo en el tratamiento del cáncer de próstata, también se ha asociado con un riesgo elevado de LMA-t, con una mediana de tiempo de 2,1 años hasta el desarrollo de LMA-t (Ojha *et al*, 2010).

Dado que la definición de la LMA-t no se basa en criterios biológicos o genéticos específicos, es posible que muchos casos clasificados como relacionados con la radioterapia, especialmente aquellos que ocurren después de una exposición mínima, no estén necesariamente vinculados a la radioterapia, en cambio, podrían surgir de manera incidental o estar influenciados por otros factores (Shallis *et al*, 2023).

1.9.2 Predisposición de línea germinal

Aunque la mayoría de los casos de LMA son considerados como enfermedades esporádicas, existe una minoría de casos que pueden ser atribuidos a mutaciones de la línea germinal, anomalías cromosómicas y predisposición genética transmitida de padres a hijos. En la quinta edición de la clasificación de la OMS para los tumores hematolinfoides, se ha incorporado la categoría de neoplasias mieloides asociadas con predisposición genética dentro de las neoplasias mieloides secundarias. Esta clasificación se basa en un enfoque que combina el fenotipo de la enfermedad mieloide con el genotipo de la predisposición de la línea germinal. Un ejemplo de ello es la LMA con variantes patogénicas de la línea germinal en el gen *RUNX1*. En consecuencia, se reconoce la importancia del asesoramiento genético y la evaluación de los antecedentes familiares como componentes fundamentales en la evaluación diagnóstica de los pacientes índice (Khoury *et al*, 2022).

Es de resaltar el síndrome de plaquetas familiar puesto que el 35% a 60% de estos pacientes desarrollarán LMA, por lo tanto, se recomienda el tamizaje en pacientes jóvenes con SMD/LMA para la mutación *RUNX1*; en caso de obtener resultados positivos para esta mutación, se considera necesario realizar pruebas de detección en los hermanos, especialmente a potenciales donantes, ya que deben ser excluidos en

caso de presentar la mutación para evitar complicaciones futuras entre ellas leucemia de las células del donante (Levine *et al*, 2013).

1.9.3 Hematopoyesis clonal y leucemogénesis

En la fisiopatología de la LMA, es importante destacar la hematopoyesis clonal y su relación con la leucemogénesis, ya que existen individuos sanos con mutaciones adquiridas relacionadas con neoplasias mieloides que nunca desarrollan la enfermedad. Esta hematopoyesis clonal, sin evidencia de displasia o citopenia, se define como hematopoyesis clonal de potencial indeterminado, más conocida como CHIP por su sigla en inglés. Aproximadamente el 10% de las personas en su octava década de vida y aproximadamente el 20% de aquellas que están en su décima década de vida presentan CHIP (Desai *et al*, 2019; Jaiswal *et al*, 2014).

Sin embargo, la presencia de CHIP aumenta el riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas malignas *de novo* y también está relacionada con un mayor riesgo de LMA-t. El gen más frecuentemente mutado en CHIP es el *DNA methyltransferase 3 Alfa* (DNMT3A), detectado en aproximadamente el 60-70% de los pacientes. Le siguen en orden de frecuencia las mutaciones en los genes *Tet methylcytosine dioxygenase 2* (TET2) y *additional sex combs like-1* (ASXL1), y según uno de los estudios más grandes de secuenciación del exoma completo, el TP53 es el cuarto gen más comúnmente mutado en CHIP (Desai *et al*, 2018).

Así mismo, la presencia de mutaciones en TP53 o RUNX1 se asocia con un menor tiempo para el desarrollo de la LMA. La CHIP es un concepto en evolución, y quizás pueda llegar a ser un biomarcador temprano y confiable para precisar el riesgo de progresión a LMA. Aunque la búsqueda de CHIP en poblaciones generales fuera de estudios clínicos no está recomendada en este momento, Desai *et al.*, proponen para los pacientes con alto riesgo de desarrollar LMA, que sean seguidos longitudinalmente por tiempo prolongado, utilizando secuenciación de nueva generación, con el fin de evaluar el poder predictivo de desarrollar la LMA (Desai *et al*, 2018).

1.9.4 Exposiciones ambientales y laborales y LMA secundaria

Dentro de las posibles causas de la LMA, también se han identificado factores ambientales que pueden aumentar el riesgo de desarrollar esta enfermedad e incluyen la exposición a radiación, a sustancias como el benceno, ciertos tintes, la obesidad y el consumo de alcohol. Estos factores ambientales han sido asociados con un mayor

riesgo de desarrollar LMA, aunque la relación exacta entre cada uno y el desarrollo de la enfermedad puede variar en cada caso (Tamamyan *et al*, 2016; Shallis *et al*, 2019).

El benceno ejerce su efecto leucemogénico a través de la generación de oxidantes relacionados con este compuesto y la desregulación del receptor de hidrocarburos de arilo. Estos efectos provocan daño en el ADN de las células progenitoras mieloides, lo que conlleva a alteraciones cromosómicas, anormalidades epigenéticas y la proliferación maligna de las células madre leucémicas. Es importante destacar que exposiciones a bajas concentraciones durante un largo período de tiempo pueden estar relacionadas con daños en el ADN. Algunos hallazgos en el hemograma, como las citopenias, podrían servir como biomarcadores de esta exposición. Además, se han documentado mutaciones específicas secundarias al daño del ADN relacionado con el benceno. Estas mutaciones incluyen la monosomía de los cromosomas 5, 6, 7 y 10, trisomía de los cromosomas 8, 9, 17, 21 y 22, así como mutaciones en genes como *RUNX1*, *Runt-related transcription factor 3* (*RUNX3*), *MutS Homolog 3* (*MSH3*) y *TP53* (Linnet *et al*, 2019; Yoon *et al*, 2018).

Aunque sigue existiendo incertidumbre sobre el riesgo ocupacional como causa de leucemia aguda, un estudio analizó las conexiones entre ocupaciones y pasatiempos y el riesgo de esta enfermedad. Utilizando datos de 811 casos y 637 controles en Estados Unidos y Canadá, se encontraron vínculos significativos entre varias ocupaciones y un mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda. Estas ocupaciones abarcan aquellas asociadas con la exposición a productos derivados del petróleo, caucho, energía nuclear, municiones, plásticos y fabricación de productos electrónicos (Terry *et al*, 2005).

Con el propósito de evaluar la relación entre la exposición ocupacional y la LMA, Tsai *et al*, llevaron a cabo un estudio de casos y controles utilizando datos del Registro del cáncer de California de 1988 a 2007. El estudio incluyó un total de 8.999 casos de LMA y 24.822 controles. Los resultados del estudio revelaron que varias industrias y ocupaciones estaban asociadas con un mayor riesgo de LMA. En cuanto a las industrias, se observó un mayor riesgo en trabajadores de industrias relacionadas con la construcción, la agricultura y la silvicultura, así como con las industrias relacionadas con el sacrificio y procesamiento de animales. En cuanto a las ocupaciones, las de mayor riesgo de desarrollar LMA fueron los agricultores seguidos por pescadores, enfermeros, asistentes de salud domiciliarios, y conserjes de construcción y limpieza (Tsai *et al*, 2014).

Finalmente, los hábitos de vida también han sido relacionados con el riesgo de LMA, estudios han evaluado el impacto de la obesidad en los pacientes con LMA y se ha documentado que la obesidad es un factor de riesgo modificable asociado a menor SG (Dhakal *et al*, 2020).

1.10 Modelos de atención

1.10.1 Diagnóstico

Los estudios para el diagnóstico incluyen, morfología, inmunohistoquímica, estudios citogenéticos y moleculares. En cuanto a la morfología, se debe hacer un recuento de 200 o más leucocitos en frotis de sangre y 500 células nucleadas en frotis de médula ósea (Walter *et al*, 2013; Khoury *et al*, 2022; Döhner *et al*, 2022; Arber *et al*, 2016). La clasificación de las LMA, según el sistema FAB fue desarrollada en la década de 1970 y se basa en la morfología de las células leucémicas y divide las LMA en 8 subtipos según la apariencia (Segeren & Van 't Veer, 1996; Walter *et al.*, 2013). Es importante tener en cuenta que esta clasificación FAB es una de las primeras en su tipo y ha sido reemplazada en gran medida por el sistema de clasificación de la OMS para las LMA, que se basa en una variedad de características moleculares, citogenéticas y morfológicas. Sin embargo, la clasificación FAB todavía puede ser útil en ciertos contextos clínicos y educativos para describir las características morfológicas de las LMA (Arber *et al*, 2016; Vardiman *et al*, 2009).

En la actualidad, se ha reformulado el criterio diagnóstico de la LMA. Ahora se establece que se puede diagnosticar LMA cuando se detecta la presencia de al menos un 10% o más de blastos en la médula ósea o en la sangre, siempre y cuando se acompañe de las anomalías genéticas recurrentes que caracterizan subtipos específicos de LMA. No obstante, existe una excepción para la LMA con t(9;22) (q34.1;q11.2)/ *Breakpoint Cluster Region:Abelson 1* (BCR:ABL1). En este caso, con el fin de evitar confusiones con la LMC en fase acelerada, se requiere la identificación de al menos un 20% o más de blastos para confirmar el diagnóstico de LMA con BCR:ABL1. Este umbral del 10% de blastos se ajusta a las anomalías genéticas que tradicionalmente definían LMA independiente del porcentaje de blastos tales como PML (*Promyelocytic Leukemia*) y RAR (*Retinoic Acid Receptor*) (PML:RAR), *Core-binding factor subunit beta: Myosin heavy chain 11* (CBFB:MYH11) y RUNX: *Runt-related transcription factor 1; translocated to, 1* (RUNX1T1) (Döhner *et al*, 2022).

Shallis R et al, consideran que el hecho que actualmente existan dos sistemas de clasificación de la LMA, ambos propuestos en 2022, uno por la OMS y otro por la ICC, genera una preocupación legítima para la comunidad médica y los pacientes (Tabla 4). Aunque ambos sistemas están dirigidos a una definición más precisa de las enfermedades basadas en la genómica y buscan reducir la importancia del conteo de los blastos, los desacuerdos entre ellos en cuanto a lo que constituye un diagnóstico de LMA son problemáticos (Shallis *et al*, 2023).

Esta discrepancia puede tener múltiples repercusiones negativas, tales como dificultades en el diagnóstico y comunicación, puesto que los médicos pueden enfrentar desafíos para diagnosticar de manera precisa la LMA y para comunicarse de manera efectiva con los pacientes y otros profesionales de la salud cuando existan criterios divergentes. Del mismo modo, puede conllevar a estrategias de manejo inconsistentes teniendo presente las diferencias en los criterios de diagnóstico, lo que podría afectar la calidad de la atención médica. Es esencial que la comunidad médica y los organismos reguladores trabajen en conjunto para abordar estos desafíos y llegar a un consenso en la definición y el diagnóstico de la LMA. Esto no solo beneficiaría a los pacientes al garantizar una atención médica más coherente y efectiva, sino que también facilitaría la investigación y el desarrollo de tratamientos innovadores para esta enfermedad (Shallis *et al*, 2023).

A pesar de existir guías y recomendaciones para el diagnóstico de la LMA, en el mundo real los procedimientos para el diagnóstico y la clasificación son heterogéneos, y varían en los diferentes entornos de la práctica clínica. Actualmente, la mayoría de los diagnósticos de LMA, pero no todos, se guían por las recomendaciones de la OMS de 2008 y no por las más recientes del 2016 (Vardiman *et al*, 2009; Shallis *et al*, 2019). Algunos centros sólo tienen acceso a la clasificación FAB creada desde 1976 (Shallis *et al*, 2019; Walter *et al*, 2013).

1.10.2 Tratamiento de la LMA

El enfoque del tratamiento se ve influenciado por una serie de factores que dependen tanto del paciente como de la propia enfermedad. Entre estos factores, destacan la edad del paciente, la presencia de comorbilidades y uno de los factores más significativos es el perfil genético del paciente. Además de estos factores clínicos, hay aspectos sociodemográficos y de atención médica que también desempeñan un papel crucial en varios aspectos del cuidado de los pacientes LMA, y en última instancia, en su supervivencia (Shallis *et al*, 2019).

Tabla 4. Diferencias entre los sistemas de clasificación de la leucemia mieloide aguda

LMA	OMS (2016)	OMS (2022)	ICC (2022)
Con anomalías genéticas recurrentes o definitorias	Anomalías genéticas recurrentes*; leucemia mieloide aguda con t(8;21)(q22;q22·1); RUNX1::RUNX1T1, inv(16)(p13·1q22), o t(16;16)(p13·1;q22); CBFβ:MYH11 o LPA con PML::RARA se pueden diagnosticar con <20% de blastos	LMA con anomalías genéticas definitorias; requisitos de clasificación similares a los de la OMS 2016, excepto: la leucemia mieloide aguda con rearrreglos KMT2A, MDS1 and EVI1 <i>Complex Locus</i> (MECOM) y <i>nucleoporin 98 and 96 precursor</i> (NUP98) se puede diagnosticar con <20% de blastos; la leucemia mieloide aguda con fusión BCR::ABL1 ya no es provisional; la leucemia mieloide aguda con mutación <i>CCAAT/enhancer-binding protein alpha</i> (CEBPA) ahora también se diagnostica con una sola mutación en la región <i>basic leucine zipper</i> (bZIP)	LMA con anomalías genéticas recurrentes; requisitos de clasificación similares a los de la OMS 2016, excepto: solo se requiere ≥10% de blastos en médula o sangre para el diagnóstico si se detectan anomalías genéticas relevantes; la leucemia mieloide aguda con mutación <i>CEBPA</i> ahora también se diagnostica con una sola mutación en la región bZIP
Con cambios relacionados con la mielodisplasia, anomalías citogenéticas o mutaciones génicas	LMA con cambios citogenéticos relacionados con mielodisplasia (LMA-CRM)	LMA-RM; requisitos de clasificación similares a los de la OMS 2016, excepto que se amplían para incluir la delección 17p o la pérdida del 17p debido a una translocación desequilibrada y ya no incluye anomalías equilibradas; incluye mutaciones en ASXL1, <i>BCL6 Corepressor</i> (BCOR), <i>Enhancer of Zeste Homolog 2</i> (EZH2), <i>Splicing Factor 3b Subunit 1</i> (SF3B1), <i>Serine and Arginine Rich Splicing Factor 2</i> (SRSF2), <i>STAG2 cohesin complex component</i> (STAG2), <i>U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1</i> (U2AF1) y <i>zinc finger CCCH-type, RNA binding motif and serine/arginine rich 2</i> (ZRSR2)	LMA con anomalías citogenéticas relacionadas con la mielodisplasia o mutaciones génicas; requisitos de clasificación similares a los de la OMS 2016, excepto que se amplían para incluir del(20q), del(17p) y trisomía 8, y ya no incluye anomalías equilibradas; incluye las mismas mutaciones que la OMS 2022, pero también RUNX1
LMA que surge después de terapia citotóxica	LMA-t	El término de la OMS 2016 es reemplazado por neoplasias mieloides post-terapia citotóxica, incluida la exposición previa a inhibidores de <i>Poly (ADP-ribose) Polymerase</i> (PARP)	Abandonado como un subtipo de leucemia mieloide aguda, pero retenido para su uso como calificador diagnóstico después de que se realice otra subclasificación de leucemia mieloide aguda
10-19% de blastos en la médula ósea o sangre	SMD con exceso de blastos-2	El síndrome mielodisplásico con aumento de blastos-2 "puede considerarse equivalente a la leucemia mieloide aguda en consideraciones terapéuticas y desde una perspectiva de diseño de ensayos clínicos cuando sea apropiado"	Incorporado como una nueva entidad "síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda"
Enfermedad con mutación en TP53	No incorporado	No se incorpora un subtipo específico, pero el síndrome mielodisplásico con alteración bi-alélica de TP53 podría considerarse equivalente a la leucemia mieloide aguda en consideraciones terapéuticas cuando sea apropiado	LMA con TP53 mutado (y SMD o LMA con TP53 mutado) reconocida como entidad independiente

Adaptado de: Shallis, R.M., et al. Standardising acute myeloid leukaemia classification systems: a perspective from a panel of international experts (Shallis *et al*, 2023).

El principal objetivo de la terapia para la LMA es eliminar suficientes células leucémicas, y siempre que sea posible lograr su erradicación y restaurar la producción normal de células sanguíneas, durante la inducción a la remisión de la enfermedad, seguido por la consolidación y/o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, este último, en función del riesgo de recaída y disponibilidad de donante (Bosshard *et al*, 2018; Döhner *et al*, 2022, 2017).

Es fundamental que los resultados de los análisis genéticos estén disponibles de manera rápida, idealmente en un plazo de 3 a 5 días, con el objetivo de identificar blancos terapéuticos viables y disponibles. La identificación de objetivos terapéuticos específicos basados en la genética de la enfermedad es crucial para seleccionar el enfoque terapéutico más efectivo y aumentar el éxito del tratamiento (Döhner *et al*, 2022).

Instituciones de renombre como la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) han elaborado y publicado guías de práctica clínica destinadas al diagnóstico, evaluación y tratamiento de pacientes con LMA (Pollyea *et al*, 2022; Venditti *et al*, 2023; Heuser *et al*, 2020).

Respecto al tratamiento de primera línea para los pacientes con LMA elegibles para quimioterapia de inducción y consolidación dentro de los abordajes terapéuticos estándar, para la LMA-CBF, LMA con mutación *NPM1/FLT3* y LMA con mutación en *CEBPA*; así como quienes presenten una clasificación de riesgo favorable o intermedio según los criterios del *European LeukemiaNet* (ELN 1 y 2, respectivamente), se prefiere un régimen de tratamiento consistente 3 días de antraciclina junto con 7 días de Ara-C (conocido como régimen "3+7"). En caso de que el paciente sea CD33 positivo (blastos ≥ 30 % que expresen CD33), se puede considerar la adición de 1 a 3 días de gemtuzumab ozogamicina (GO) solo durante la primera inducción (Pollyea *et al*, 2023; Heuser *et al*, 2020). Para los pacientes clasificados como de riesgo intermedio o adverso, tanto si presentan o no mutación del gen TP53 o anomalía del 17p, la estrategia terapéutica preferida implica el uso del esquema "3+7" con daunorrubicina o idarrubicina. Sin embargo, en el caso de pacientes mayores de 60 años, se recomienda la implementación del esquema con mitoxantrona (Pollyea *et al*, 2023; Heuser *et al*, 2020). En aquellos individuos con LMA y mutación de *FLT3-ITD/TKD*, la elección del régimen terapéutico de inducción implica el uso del esquema "3+7" con daunorrubicina en combinación con midostaurina (Heuser *et al*, 2020; Pollyea *et al*, 2023; Stone *et al*, 2017).

Por otro lado, en situaciones donde se diagnostique LMA-t o LMA-CRM en pacientes de 60 años o más, se recomienda el tratamiento con daunorrubicina liposomal y Ara-C (CPX-351) (Pollyea *et al*, 2023; Sweet & Lancet, 2017; Heuser *et al*, 2020).

Finalmente, para los pacientes con un perfil de riesgo adverso según los criterios del ELN 3, Heuser y Pollyea recomiendan el esquema "3+7", con la opción de considerar la adición de cladribina o fludarabina en pacientes menores de 60 años (Heuser *et al*, 2020; Pollyea *et al*, 2023).

Aunque no existe un consenso universal en cuanto a la terapia de mantenimiento para la LMA, las recomendaciones de la guía NCCN, sugieren diferentes enfoques según las características del paciente y su respuesta al tratamiento previo. Para pacientes de 55 años o más, la guía NCCN sugiere considerar el uso de azacitidina oral hasta que se produzca una progresión de la enfermedad o surja una toxicidad inaceptable. Para pacientes de riesgo intermedio o adverso que han recibido quimioterapia intensiva previa y están en remisión, o para aquellos que han recibido consolidación, pero no tienen previsto un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), se recomienda la terapia con agentes hipometilantes (HMA) hasta que ocurra una progresión de la enfermedad o se presente toxicidad inaceptable. En el caso de pacientes que han recibido un alo-TPH, están en remisión y tienen antecedentes de mutación *FLT3-ITD*, se sugiere el mantenimiento con el inhibidor de *FLT3* correspondiente (Pollyea *et al*, 2023).

Es cierto que la LMA se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes de edades avanzadas, con una mediana de edad de diagnóstico que oscila entre los 60 y 70 años. Con el envejecimiento de la población, un número significativo de pacientes, especialmente a partir de los 70-75 años, no son candidatos adecuados para recibir tratamientos de quimioterapia intensiva. En consecuencia, se les administran esquemas de baja intensidad que suelen estar basados en Ara-C a bajas dosis o en fármacos HMA como azacitidina o decitabina. Este enfoque terapéutico se adapta a las necesidades y capacidades de los pacientes mayores, considerando su estado de salud general, comorbilidades y capacidad para tolerar tratamientos más intensivos. La individualización de la terapia es esencial para garantizar el mejor resultado clínico posible y mejorar la calidad de vida de estos pacientes (Dombret *et al*, 2015; Martínez-Cuadrón *et al*, 2021).

Del mismo modo el grupo PETHEMA también elabora las guías clínicas para el tratamiento de los distintos tipos de LMA que son aplicadas dentro y fuera de España (grupo PETHEMA, 2022).

En cuanto al alo-TPH como tratamiento para la LMA, se ha observado un incremento en su uso, aunque esta tendencia puede variar según el centro médico y la ubicación geográfica. Es importante destacar que es común que la realización del alo-TPH esté restringida a pacientes menores de 65 años, ya que la edad puede ser un factor limitante en cuanto a la tolerancia y el éxito del trasplante. Por lo tanto, la selección cuidadosa de candidatos y la evaluación de factores de riesgo son esenciales para garantizar que el alo-TPH sea una opción viable y segura para cada paciente con LMA (Li *et al*, 2015; Kassim & Savani, 2017).

Es relevante mencionar que estudios recientes indican que los resultados del alo-TPH haploidéntico son equiparables a los obtenidos con trasplantes de donantes no familiares 9/10 o 10/10 en pacientes con LMA en primera RC. Este hallazgo abre la posibilidad de un mayor acceso de los pacientes con LMA al alo-TPH, lo que podría ampliar significativamente las opciones de tratamiento disponibles (Kassim & Savani, 2017).

Las terapias recientes para la LMA aprobadas por la *Food and Drug Administration* (por ejemplo, CPX-351, venetoclax, midostaurina, gilteritinib, glasdegib, enasidenib e ivosidenib) han mejorado la toma de decisiones terapéuticas diversificadas (DeStefano & Hourigan, 2018). Otros fármacos van dirigidos a dianas moleculares específicas de algunas LMA, como los inhibidores de *isocitrate dehydrogenase* (IDH) (Alfayez & DiNardo, 2019), o bien dirigidas a otras proteínas cuya expresión está alterada en las células neoplásicas, como los inhibidores de *B-cell lymphoma 2* (bcl-2) (DiNardo *et al*, 2020).

Estos tratamientos se han explorado tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia y son sujeto de investigación en los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico o en recaída o resistencia (R/R). Debido al pronóstico desfavorable de la LMA y la posibilidad de ofrecer a los pacientes estas terapias dirigidas, en las guías europeas de diagnóstico y manejo de la LMA se recomienda su inclusión en ensayos clínicos siempre que sea posible (Döhner *et al*, 2017).

Por último, a pesar de los notables avances en las estrategias terapéuticas y el tratamiento de soporte para los pacientes con LMA, aún la proporción de pacientes con

LMA resistente a la quimioterapia es significativa, al igual que los pacientes que presentan recaída de su LMA; y a pesar del tratamiento de los pacientes con LMA R/R con quimioterapias de rescate, la supervivencia a largo plazo suele ser inferior al 50% (Burnett *et al*, 2013; Döhner *et al*, 2010). Aunque el pronóstico de los pacientes con LMA R/R es desfavorable, algunos de ellos pueden alcanzar una remisión con un tratamiento de rescate con el objetivo de realizar un alo-TPH (Megías-Vericat *et al*, 2018; Bergua *et al*, 2016).

1.11 LMA en Colombia

1.11.1 Generalidades de Colombia

El territorio continental de Colombia se encuentra ubicado en la esquina noroccidente de América del Sur, sobre la línea ecuatorial, en plena zona tórrida. A pesar de que la mayor parte de su extensión se encuentren en el hemisferio norte, Colombia es equidistante con los dos extremos del continente americano, con una extensión territorial de 1.141.750 km² (Banco Mundial, 2023) y 1.102 municipios en 6 regiones naturales: Andina, Caribe, Pacífica, Orinoquía, Amazonía e Insular (Instituto Nacional de Estadística, 2023).

Para el año 2023, Colombia cuenta con 52.215.503 habitantes (Instituto Nacional de Estadística, 2023) con un Producto Interior Bruto per Cápita de 6.664 dólares (International Monetary Fund, 2023), mientras que España, con una superficie: 505.965 km² (Banco Mundial, 2023) y una población de 48.345.223 habitantes (Instituto Nacional de Estadística, 2023) tiene un Producto Interior Bruto per Cápita de 31.223,3 dólares (International Monetary Fund, 2023).

La distribución porcentual de la población colombiana ha presentado cambios importantes con tendencia al envejecimiento y se proyecta que a través del tiempo continúe esta tendencia, mostrando cada vez un rango más amplio para los mayores y contracción para el de los menores (Figura 19), incrementando la edad media de 38,3 años en 2035 a 42,9 para 2050, y un incremento de aproximadamente el 6% de las personas de 60 años y más (Dirección de Censos y Demografía, 2023).

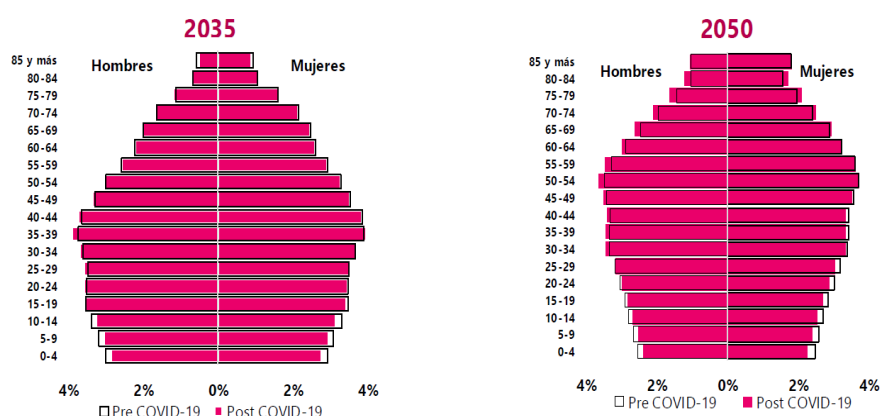


Figura 19. Proyecciones de población pre-covid-19 y post covid-19 para Colombia, de acuerdo con el Departamento nacional de estadísticas de Colombia

Consistente con lo anterior, desde 1985 a la actualidad en 2023, la esperanza de vida al nacer ha aumentado a través del tiempo casi en un decenio de 67,99 años a 77,23 años (Instituto Nacional de Estadística, 2023).

1.11.2 Sistema sanitario en Colombia

El Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud) es responsable de cumplir con el objetivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia, que es asegurar la cobertura universal y el acceso efectivo a los servicios de salud, manteniendo la viabilidad financiera del sistema y el bienestar de los usuarios como pieza clave de las políticas de salud. Existen dos formas de vinculación al sistema: el régimen contributivo y el régimen subsidiado, con afiliación a través de las denominadas Entidades Promotoras de Salud (EPS), responsables de recaudar las cotizaciones y garantizar la prestación del Plan Obligatorio de Salud (POS) a los afiliados, que garantiza servicios médicos, medicamentos, tratamientos, cirugías y cuidado dental. Los pacientes son atendidos en un hospital o consultorio médico, los cuales reciben el nombre de Institución Prestadora de Servicios (IPS) y pueden estar ubicados en cualquier municipio del territorio de Colombia. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2023a).

En el régimen contributivo se ubican los individuos y familias que tienen una relación laboral, o capacidad de pago, realizando su vinculación a través de un aporte económico previo de la persona, o en compañía con un empleador. En el año 2019, se reglamentó el régimen subsidiado, al cual se vinculan las personas clasificadas como pobres o vulnerables, sin capacidad económica para asumir el valor de cotización al

régimen contributivo. De este modo, se hace efectivo el derecho fundamental de la salud, a través de subsidio que ofrece el estado colombiano. En Colombia, el sistema de salud permite a las personas cambiar de seguro médico cuando consiguen o pierden un trabajo. Esto asegura que ellos y sus familias siempre tengan acceso a la atención médica que necesitan (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2023a).

De manera adicional, los individuos y sus familias pueden adquirir planes complementarios, ofrecidos por las EPS y otros planes de medicina prepagada y pólizas de salud que expiden las compañías aseguradoras (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2023a).

En julio de 2023, Colombia ofrecía cobertura en salud para el 98,97% de su población. Un total de 51.664.244 personas contaban con servicios de salud: 45,3% a través del régimen contributivo (23.422.873 de afiliados) y 50,4% del subsidiado (26.018.196 de personas) (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2023c).

1.11.3 Fuentes de información en salud en Colombia

En Colombia se cuenta con diferentes mecanismos para responder a necesidades de información en salud que permitan comprender los daños, riesgos y determinantes de salud en el país. Desde encuestas poblacionales que requiere el país para un sistema de salud estructurado de carácter nacional o el aprovechamiento de los registros administrativos para la gestión de riesgos, con información epidemiológica y demográfica para toma de decisiones en salud (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2023b).

Igualmente, se cuenta con observatorios o centros nacionales virtuales que integran e informan sistemática y continuamente aspectos importantes para identificación de prioridades en salud pública, planificación, toma de decisiones, formulación y acciones de política sanitaria basadas en evidencia (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2023b).

El país cuenta con 5 observatorios gestionados a través de MinSalud;

- Observatorio Nacional de Calidad en Salud
- Observatorio Nacional de Discapacidad
- Observatorio Nacional de Salud Mental

- Observatorio de Talento Humano en Salud
- Observatorio Nacional de Violencia de Género

Finalmente, los servicios de información dispuestos por MinSalud promueven el intercambio de información técnica, herramientas y métodos dentro de la comunidad científica nacional e internacional, incentivan el interés por el abordaje de las disparidades e inequidades asociadas con diversos resultados de salud, y los resultados del uso de la evidencia y la gestión del conocimiento (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2023b).

1.11.4 Experiencias de registros poblacionales de cáncer

Colombia forma parte del grupo de países que, bajo el liderazgo de la IARC, se han unido para recopilar datos en torno al cáncer, compilando evidencia desde 4 regiones del país: Cali, Bucaramanga, Pasto y Manizales (de Vries *et al*, 2016). En Cali, se ha reunido información por más de 70 años, y en Bucaramanga por más de 22 años, participando activamente en los informes de incidencia de cáncer de todos los continentes publicada por la IARC (International Agency for Research on Cancer, 2017a).

De otra parte, en Colombia en el año 2007 las EPS fueron impulsadas a asociarse a través de un fondo autogestionado para garantizar la solidaridad, desestimular la discriminación y abordar el riesgo en función de los casos de alto costo en salud.

1.12 Cuenta de alto costo en Colombia

Es un organismo técnico no gubernamental del SGSSS de Colombia, que articula IPS, sociedades científicas, asociaciones de pacientes y aseguradoras, para la promoción de la gestión de riesgos en salud. Propende por la sostenibilidad del sistema, buscando disminuir la tendencia de nuevos casos de alto costo y procura la calidad técnico-científica en el manejo de los casos existentes para reducir los eventos evitables con pedagogía, difusión de experiencias exitosas, instrumentación y creación de referentes técnicos (Ministerio de Salud y Protección Social, 2023).

La CAC censa todos los pacientes con cáncer a través de un sistema informático diligenciado desde las IPS, y con un modelo de gestión de la información para el manejo estandarizado de la enfermedad, construye indicadores generales para evaluación de

la gestión del riesgo y los resultados en salud, a la vez que propone incentivos que buscan mejorar la salud de las poblaciones con cáncer. Es de aclarar que la CAC lidera las mediciones, verificación, monitoreo y seguimiento a los aseguradores y prestadores de servicios, lo que ha permitido importantes avances en el sistema de salud de Colombia, tales como la estandarización de mediciones en cáncer para la evaluación de resultados concertados o el ajuste e implementación de programas que puedan garantizar mejoras en la calidad de la atención (Ministerio de Salud y Protección Social, 2023).

La CAC, desde el 2014, presenta anualmente un informe acerca de la situación de los pacientes con cáncer en Colombia, incluida la LMA como uno de los tipos de cáncer priorizado, en un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas como la edad, el sexo, la raza, la entidad territorial, el régimen de afiliación a la seguridad social y la IPS. En cuanto a variables clínicas, están las relacionadas con el diagnóstico, la estadificación, el tiempo de oportunidad a la atención general y la frecuencia de uso de medicamentos, entre otras. Si bien existe una recopilación y análisis de algunos datos de la LMA, no se tienen en cuenta variables que permitan evaluar las características clínicas de la LMA (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, 2022).

En Colombia, contamos con la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), sociedad científica de especialistas de la hematología y oncología debidamente reconocidos en Colombia, que nació en 1964 como Sociedad Colombiana de Hematología (11 miembros fundadores) y que desde 1984 funciona como ACHO. En la actualidad se tienen asociados: 105 oncólogos, 139 hematólogos, 74 onco-hematólogos para adultos, 35 onco-hematólogos pediatras y 5 cirujanos oncólogos (Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, 2023a).

La ACHO, gestiona el Registro Epidemiológico de las Cohortes de Pacientes Diagnosticados con Neoplasias y Enfermedades Hematológicas en Colombia (RENEHOC), estudio descriptivo observacional multicéntrico que tiene como objetivo caracterizar la población de pacientes colombianos, describir el perfil epidemiológico y estudiar su relación con factores de mal pronóstico. Surgió en 2018 del trabajo colaborativo liderado por la Dra. Virginia Abello y el Dr. Henry Idrobo. Actualmente participan 32 investigadores de 22 centros y cuenta con 2.675 registros: 1.406 de mieloma múltiple, 684 de LMC y 560 de LMA (Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, 2023b).

Aunque desde 2011 se inició la participación de centros colombianos en el registro de LMA del grupo PETHEMA, con contribución de la clínica Carlos Ardila Lulle y la clínica Valle de Lilli, transcurrieron nueve años para dar inicio a un trabajo colaborativo a nivel nacional entre el grupo PETHEMA y ACHO. Esta alianza, que para el presente estudio he denominado PETHEMA-RENEHOC, estableció que los investigadores aprobados por ACHO pudiesen acceder a PLATAFOLMA, formulario electrónico de la plataforma web del grupo PETHEMA, conectándose a través de la web de RENEHOC donde se deben registrar además datos sociodemográficos de interés en Colombia (Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, 2023b).

1.13 Justificación del proyecto

Las características clínicas y el manejo de pacientes adultos diagnosticados con LMA en Colombia son aspectos aún poco explorados. La diversidad en las condiciones de vida, el trabajo y el acceso al sistema de salud en el país, junto con las diferencias económicas, resultan en notables disparidades en la atención en comparación con naciones de mejores ingresos. A pesar de que la cobertura de atención médica alcanza el 98,97%, el acceso a los servicios de salud varía según el tipo de aseguramiento, lo que conlleva a resultados dispares en la atención de la LMA en Colombia.

A pesar de los esfuerzos realizados desde 2007 por la CAC, organismo técnico independiente del SGSS que recopila información directa de las Instituciones IPS sobre la atención de la LMA, aún persisten brechas en el conocimiento de los aspectos socio epidemiológicos, clínicos y terapéuticos asociados con esta enfermedad.

Este estudio ha sido diseñado para analizar en detalle las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con LMA en Colombia. Además, busca identificar los abordajes de tratamiento utilizados en los diversos centros de hematología del país, así como los factores pronósticos relacionados con el paciente y con la LMA.

Los resultados de esta investigación nos proporcionarán una comprensión más profunda de la carga de la enfermedad, así como la identificación de factores de riesgo específicos asociados con la LMA en la población colombiana. Esto, a su vez, podría catalizar investigaciones más exhaustivas y el desarrollo de estrategias para la detección temprana, promoción y prevención de la enfermedad. Además, la información obtenida contribuirá a la evaluación de la calidad de la atención médica brindada a los pacientes con LMA en Colombia. Al comparar los resultados de los estudios de diagnóstico y tratamiento con estándares internacionales, se podrán identificar áreas de

mejora en la atención clínica y desarrollar herramientas para estandarizar el proceso diagnóstico y los protocolos de tratamiento.

En última instancia, los resultados de este estudio tienen el potencial de aumentar la conciencia pública sobre la LMA en Colombia. Esto podría resultar en una mayor educación acerca de los síntomas de la LMA y la importancia de la detección temprana, un diagnóstico preciso, la adecuada clasificación y estratificación del riesgo. Estos factores podrían llevar a diagnósticos más oportunos y precisos, lo que mejoraría significativamente los resultados para los pacientes.

2 HIPÓTESIS

A pesar de los progresos logrados en Colombia en la identificación de las características generales de la LMA, gracias a los informes proporcionados por la CAC, la cual analiza los datos registrados de manera obligatoria por todos los centros de atención oncológica, aún nos encontramos con desafíos en la obtención de una información exhaustiva sobre la LMA.

Hasta este estudio, Colombia carecía de un registro epidemiológico nacional de LMA que proporcionara una visión detallada de las particularidades de los pacientes, las características de la LMA, los hábitos en el diagnóstico, las tendencias en el tratamiento, las respuestas terapéuticas y la supervivencia.

El conocimiento ampliado sobre la LMA en el contexto colombiano será fundamental para comprender y abordar eficazmente esta enfermedad en el país. Esto podría contribuir a mejorar la atención integral en salud, abarcando desde la promoción, la prevención, el diagnóstico temprano y preciso, el tratamiento oportuno y dirigido a dianas específicas cuando fuere aplicable, así como al trasplante de progenitores hematopoyéticos, la rehabilitación, los cuidados paliativos, con el propósito de mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes colombianos con LMA.

Contar con información real sobre características, resultados y tendencias en el tratamiento de la LMA en Colombia podría facilitar la colaboración con organizaciones internacionales y otros países que mantienen registros epidemiológicos de esta enfermedad. Esto, a su vez, permitiría una mayor comprensión de las variaciones y similitudes en la incidencia y el enfoque terapéutico de la LMA en diferentes regiones del mundo.

3 OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis es analizar las características clínicas, sociodemográficas, abordajes de tratamiento y resultados terapéuticos de los pacientes con LMA notificados al registro epidemiológico de LMA del grupo PETHEMA y RENEHOC desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del último seguimiento.

Los objetivos secundarios son:

- Determinar la frecuencia de los esquemas de tratamiento en pacientes con LMA en Colombia durante el periodo del estudio.
- Comparar la frecuencia de los esquemas de tratamiento según las variables socio demográficas y clínicas.
- Identificar los factores asociados al pronóstico en los pacientes con la LMA en Colombia.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectiva multicéntrico.

4.2 Pacientes

4.2.1 *Diseño del estudio y aspectos regulatorios*

Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva y sin selección a partir del registro epidemiológico de LMA en la alianza PETHEMA-RENEHOC.

El registro epidemiológico de PETHEMA (NCT02607059) ha sido clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y aprobado por el comité ético del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

El registro RENEHOC de ACHO tuvo aprobación del comité de ética de cada uno de los centros participantes.

El presente estudio tuvo aprobación específica adicional por el comité de ética institucional de la clínica FOSCAL (dictamen número 04779/2021).

El consentimiento informado de los pacientes participantes se obtuvo según se establece en la declaración de Helsinki.

4.2.2 *Criterios de elegibilidad*

Criterios de inclusión

- Edad del paciente ≥ 18 años en el momento de inclusión en el registro.
- Diagnóstico de LMA según los criterios de la OMS 2008
- Los pacientes que no cumplían los criterios diagnósticos de la OMS 2008 para LMA fueron incluidos si el médico especialista en hematología del centro confirmaba el diagnóstico de LMA para su atención.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (clasificación FAB M3).

4.3 Variables del estudio

No existió ninguna variable que almacenara datos de identificación personal de los pacientes. El identificador para el estudio estuvo constituido por un código estandarizado de acuerdo con la ciudad y centro, generado de manera consecutiva e independiente para cada registro (PETHEMA-RENEHOC). Las variables recopiladas para el estudio se agruparon como se indica en la Tabla 5.

Tabla 5. Agrupamiento de las variables del estudio

Función	Grupo	Datos por recopilar
Independiente	Sociodemográficas	Edad, sexo, régimen de afiliación
	Clínicas al diagnóstico	Clasificación de la LMA, comorbilidades, estado funcional (ECOG), pruebas de laboratorio clínico, médula ósea, presentación clínica, examen físico, LMA extramedular, diagnóstico morfológico, genético y molecular, riesgo molecular, citogenético.
	Tratamiento recibido	Quimioterapia: agentes utilizados, dosis, fechas de tratamiento, respuesta, toxicidad hematológica, trasplante, tipo de trasplante, seguimiento.
	Datos al diagnóstico	Enfermedad neoplásica previa, fecha de diagnóstico de neoplasia previa, descripción de la neoplasia, si SMD o NMP subtipo OMS y genética, tipo de quimioterapia, describir quimioterapia.
	Presentación clínica	LMA extramedular, compromiso extramedular, fiebre, hemorragias, trombosis.
	Laboratorio	Leucocitos, hemoglobina, plaquetas, blastos en sangre periférica, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, albúmina, LDH.
	Inducción	
	Primer ciclo de inducción	Fecha de inicio, modificación de dosis, fecha de recuperación de neutrófilos, fecha de recuperación de plaquetas.
	Respuesta al primer ciclo de inducción	Tipo de respuesta, fecha de muerte, causa de muerte, fecha de evaluación, blastos en MO, blastos en sangre periférica, resultado de EMR en MO tras la inducción, segundo ciclo de quimioterapia, quimioterapia de segunda línea,.
	Segundo ciclo de inducción	Fecha de inicio, modificación de dosis, fecha de recuperación de neutrófilos, fecha de recuperación de plaquetas.
	Respuesta al segundo ciclo de inducción	Tipo de respuesta, fecha de muerte, causa de muerte, fecha de evaluación, blastos en MO, blastos en SP, resultado de EMR en MO tras la inducción 2, quimioterapia de rescate.

Función	Grupo	Datos por recopilar
	Trasplante de progenitores hematopoyéticos ≤65 años	
	Trasplante autólogo en primera línea	Acondicionamiento, fecha de infusión de progenitores hematopoyéticos (PH), fuente de PH, celularidad CD34+, evaluación respuesta a trasplante, fecha de análisis de médula ósea, tipo de respuesta, muerte, causa de muerte.
	Trasplante alogénico en primera línea	Tipo de acondicionamiento, tipo de donante, identidad HLA, fecha de infusión de PH, fuente de PH, celularidad CD34+, evaluación respuesta a trasplante, fecha de análisis de médula ósea, tipo de respuesta, muerte, causa de muerte,
	Consolidación	
	Consolidaciones	Fecha de inicio de consolidación, esquema de tratamiento, recolección de PH de sangre periférica tras el ciclo 1, fecha de recuperación de neutrófilos, fecha de recuperación de plaquetas, muerte en consolidación, trasplante posterior a consolidación.
	Seguimiento	
	Estado del paciente	Fecha de última visita, RC, recaída, fecha de recaída, recaída medular, recaída extramedular, quimioterapia de rescate, fecha de quimioterapia de rescate, respuesta a la quimioterapia de rescate neoplasia secundaria, fecha neoplasia secundaria, muerte, fecha de muerte, causa de muerte.
Dependiente	Desenlaces	Supervivencia global, Supervivencia libre de recaída y Supervivencia libre de evento a 12 meses y 60 meses

4.4 Evaluación del paciente al diagnóstico

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó, en cada centro, su respectiva historia clínica y los estudios diagnósticos correspondientes.

A todos los pacientes se les realizó un aspirado de médula ósea y/o biopsia. Excepcionalmente, el estudio se realizó en SP en caso de leucocitosis, siempre y cuando el paciente requiriese tratamiento urgente. Se remitió la muestra al laboratorio de cada institución participante o con el cual tuviera convenio para los estudios de citometría de flujo, citogenéticos o moleculares.

4.5 Tratamiento de los pacientes con LMA

En Colombia, en el 2017, el ministerio de salud publicó la guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de la leucemias linfoblástica y mieloide en

población mayor de 18 años, con recomendaciones generales (Ministerio de Salud y Protección Social et al, 2017). No obstante, cada centro es autónomo en adaptar guías específicas, siendo las más utilizadas las de NCCN, ESMO y PETHEMA.

Para el presente estudio, los pacientes se clasificaron en tres grupos de acuerdo con el abordaje de tratamiento (AT) de primera línea: QI, QnI y TS de forma exclusiva. Los esquemas de QI fueron los regímenes: “3+7” (idarubicina o daunorrubicina y Ara-c), mitoxantrona más Ara-c y FLAG-IDA (Fludarabina, citarabina, G-CSF, idarrubicina). El grupo de QnI incluyó los siguientes medicamentos: HMA (decitabina o azacitidina a dosis bajas), FLUGA, LDAC (Citarabina en dosis bajas) y HMA + venetoclax. El TS exclusivo, incluyó los pacientes que recibieron transfusiones y otras medidas de soporte, incluyendo los agentes orales para controlar el recuento de leucocitos (hidroxiurea, melfalán, mercaptopurina o tioguanina).

4.6 Definiciones del estudio

4.6.1 Clasificación de la LMA

La clasificación de la LMA se realizó teniendo en cuenta la clasificación de la FAB y la de la OMS 2008 (Segeren & Van 't Veer, 1996; Walter *et al*, 2013).

4.6.2 Estratificación del riesgo

Se siguieron las recomendaciones de las guías asistenciales del grupo PETHEMA publicadas en 2010 para la estratificación del riesgo de acuerdo con los detalles de la Tabla 6. Con esta clasificación se puede lograr un refinamiento mayor de los grupos de riesgo al adicionar al riesgo citogenético los marcadores moleculares.

Tabla 6. Estratificación del riesgo y definición de los grupos pronóstico

Grupos Pronóstico	Alteraciones citogenéticas
Favorable	t(8;21) o equivalente molecular inv(16) o t(16;16) o equivalente molecular Mutaciones de <i>NPM1</i> en paciente con cariotipo normal y ausencia de mutaciones de <i>FLT3-ITD</i> y de otros factores de mal pronóstico Mutaciones bialélicas de <i>CEBPα</i> en pacientes con cariotipo normal en ausencia de mutaciones de <i>FLT3</i> de otros factores de mal pronóstico
Intermedio	Normal, t(9;11) o equivalente molecular, otras anomalías no clasificadas como favorables o desfavorables

Grupos Pronóstico	Alteraciones citogenéticas
Desfavorable	-5/del(5q), -7/del(7q), inv(3) o t(3;3) o equivalente molecular, abn(17p), t(v;11) o equivalente molecular, t(6;9) o equivalente molecular, t(9;22) o equivalente molecular, cariotipos complejos con ≥ 3 anomalías EMR alta (>0.1% tras la inducción) Duplicaciones en tándem de <i>FLT3</i> con ratio >0.7 Pacientes que no hayan alcanzado RC con el primer ciclo de inducción y la alcancen con un segundo ciclo Pacientes que presenten una LMA-s a SMD previo

La clasificación citogenética en la LMA del *Medical Research Council* (MRC) sigue siendo un factor importante en la evaluación del pronóstico de los pacientes, aún más en aquellos pacientes que no cuentan con los estudios moleculares. La clasificación de riesgo citogenético en la LMA identifica subgrupos de la enfermedad biológicamente distintos y resulta fundamental para seleccionar AT personalizado según la estratificación del riesgo (Grimwade *et al*, 2010).

Tabla 7. Clasificación pronóstica de riesgo citogenético según MRC 2010

Grupos Pronóstico	Alteraciones citogenéticas
Favorable	t(15;17) (q22;q21), t(8;21) (q22;q22) independiente de anomalías citogenéticas adicionales inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)
Intermedio	Entidades no clasificadas como favorables o adverso
Desfavorable	Anormalidades del 3q [excluyendo t(3;5)(q21-25;q31-35)] inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) add(5q), del(5q), -5, add(7q)/ del(7q), -7 t(6;11)(q27;q23) add(5q), del(5q), -5, add(7q)/ del(7q), -7, t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11~13;q23), t(11q23) [con exclusión de t(9;11)(p21~22;q23) y t(11;19)(q23;p13)] t(9;22)(q34;q11), -17/aberraciones de 17p, Cariotipo complejo: ≥ 4 anomalías

4.6.3 Evaluación de la respuesta al tratamiento

Momentos del estudio

La fecha de diagnóstico se refiere a la fecha del diagnóstico de LMA por primera en todos los pacientes. La fecha de seguimiento se refiere a la fecha del último contacto con el paciente.

La evaluación de la respuesta a la quimioterapia se realizó siguiendo las recomendaciones revisadas del *International Working Group* y las recomendaciones de

ELN para el diagnóstico y tratamiento de la LMA en adultos (Tabla 8) (Cheson *et al*, 2003; Döhner *et al*, 2017).

Tabla 8. Criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción

Tipo de respuesta	Aspirado de médula ósea	Recuerdos en sangre periférica	Otros criterios
RC	Valorable, < 5% blastos	PMN $\geq 1 \times 10^9/L$ Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ Ausencia de blastos leucémicos	-
RCi	Valorable, < 5% blastos	PMN $\geq 1 \times 10^9/L$ Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ Ausencia de blastos leucémicos	-
MLFS	No valorable, < 5% blastos	PMN $\geq 1 \times 10^9/L$ Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ Ausencia de blastos leucémicos	Médula muy hipocelular/apláscica
RP	Valorable, entre 5 y 25% blastos, con disminución > 50% respecto al diagnóstico	Ausencia de blastos leucémicos (*)	-
Resistencia absoluta	Valorable, >25% blastos y/o reducción de blastos <50% respecto al diagnóstico	-	-
Muerte en inducción	-	-	Muerte sin objetivarse previamente RP o resistencia

* En general se requiere recuperación hemoperiférica (PMN $\geq 1 \times 10^9/L$ y Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$), pero se acepta clasificar la respuesta como RP sin objetivarse recuperación de recuentos en SP, MLFS: libre de enfermedad leucémica por morfología

4.7 Recogida y registro de datos

Se estableció un convenio entre PETHEMA y ACHO, a través del cual, se estableció conexión directa entre los aplicativos web español y colombiano, diseñados para el almacenamiento electrónico de los datos de los pacientes diagnosticados con LMA atendidos en los diferentes centros participantes en el estudio.

El registro de los pacientes de Colombia se hizo mediante la implementación de conexión remota entre la plataforma web de RENEHOC (<https://www.ciicproyectos.co/renehoc>). En la sección de LMA, se registran únicamente las variables sociodemográficas específicas para la población colombiana que no son incluidas en el aplicativo PLATAFOLMA (<https://platafolma.org>) del grupo LMA PETHEMA, que almacena los datos de pacientes de varios países, entre ellos, España y Colombia. Ambos aplicativos cuentan con validación en línea y control de usuarios.

En RENEHOC, los pacientes fueron registrados por centros debidamente aprobados y formalizados a través de un acuerdo entre la ACHO y el investigador, que en todos los casos debía ser un miembro activo de ACHO. El investigador requería

contar con la autorización del centro clínico participante. Además, en situaciones en las que trabajara en múltiples sitios, necesitaba tener un usuario específico para cada centro. El investigador debía asegurarse de que se cumplieran los criterios de inclusión. La información se recopiló en un formato electrónico, desarrollado de manera exclusiva como “herramienta de recolección web” con validación en línea, control de usuarios y de actividades, y compuesto de pestañas para información de acuerdo con las variables de interés del estudio.

Todos los pacientes objeto de reclutamiento y aptos para ser incluidos debían contar con consentimiento informado firmado antes del ingreso al registro epidemiológico. Los pacientes ingresados se identificaron por medio de un código único consecutivo, compuesto de número asignado al centro más un número de paciente. El número del centro de investigación fue asignado por la ACHO. El número del paciente fue el menor número disponible en el consecutivo del servidor de registro. Una vez asignado un código al paciente, este no podía ser usado nuevamente.

Es importante mencionar que el equipo investigador no tuvo acceso a ninguna información del paciente, que permitiera su identificación, respetando así la regulación en el manejo de datos personales de la ley estatutaria Habeas Data 1581 del 2012, reglamentada por el decreto 1377 del 2013 la cual regula la protección de datos personales en Colombia.

El investigador ingresó los datos requeridos por la herramienta de captura, esta generó una validación automática permitiendo su control en busca de discrepancias de los datos; en caso de ser identificados, se generaron mensajes de error que permitieron su modificación antes de la transferencia para la gestión de datos.

El investigador de cada institución de salud debe certificar que los datos registrados estén completos y precisos; la institución participante y su investigador deben mantener un archivo de documentos originales en medio físico o digital de cada uno de los pacientes del estudio.

Los datos fueron recogidos y registrados retrospectivamente independiente del tratamiento recibido.

Al cerrar la base de recopilación del estudio los datos fueron evaluados con el sistema de gestión de bases de datos de *Microsoft Access* (Microsoft Office®), en el cual se realizaron múltiples consultas para auditar la calidad de los datos introducidos y se

resolvieron las incoherencias, en caso de necesidad se solicitó al investigador principal la revisión de los datos. Esta base de datos depurada fue considerada la fuente de datos para los análisis estadísticos en el software correspondiente.

4.8 Confidencialidad

La información recogida en el registro PETHEMA es confidencial y los pacientes fueron codificados con un número de registro de 9 cifras, en el que los 5 primeros corresponden al código del hospital y los 4 siguientes mantienen un orden correlativo, según el momento en el que fueron reportados. Cada investigador fue responsable de salvaguardar los datos personales de los pacientes registrados de su centro, asegurando la confidencialidad y permitiendo su correlación de forma local para confirmar y mantener la calidad de la información. En ningún momento, se almacenó información personal en el registro PETHEMA que pudiera identificar al paciente, cumpliendo en todo caso la legislación española según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos y garantía de los derechos digitales.

Del mismo modo, en el aplicativo de RENEHOC, los registros de los pacientes ingresados se diferenciaron por medio de un código único consecutivo de 3 dígitos, compuesto de número asignado al centro más número de paciente. Ningún miembro del estudio tuvo acceso a información alguna que permitiera la identificación del paciente respetando así la regulación en Colombia, sobre el manejo de datos personales de la ley estatutaria Habeas Data 1581 del 2012, reglamentada por el decreto 1377 del 2013 la cual regula la protección de datos personales.

4.9 Análisis estadístico

Para el cumplimiento de los objetivos planteados, se utilizaron los siguientes análisis y estadísticos:

Análisis univariable, con el descriptivo de todas las variables para la caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes. En este caso, para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de resumen (media y desviación estándar, o medianas y cuantiles) según distribución y resultado de las pruebas de normalidad de la prueba de Shapiro-Wilk. La representación gráfica se realizó mediante histogramas y líneas para la presentación análoga y tablas para presentación digital. Las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias y porcentajes.

Análisis bivariable, se realizaron comparaciones de las variables clínicas según el tipo de quimioterapia (intensiva versus no intensiva) y según los grupos de edad (menores de 60 versus mayores o iguales de 60 años). Las variables cualitativas se compararon mediante pruebas de χ^2 o test exacto de Fisher y las cuantitativas mediante pruebas de t de student o pruebas no paramétricas (Wilcoxon Mann Whithney) según si presentaban o no distribución normal. Para la comparación de más de dos grupos para una misma variable, se empleó el análisis de la varianza (ANOVA).

La estimación de las variables tiempo-dependientes se realizó siguiendo el método de Kaplan-Meier (KM), representando los resultados con mediana e IC95% y en proporciones en determinados momentos, siempre teniendo en cuenta los correspondientes eventos censurados (Kaplan&Meier, 1958).

El método de KM se utilizó para los análisis de supervivencia, para dos momentos en el tiempo a partir del diagnóstico: 1 año y 5 años. Para el caso de los pacientes sometidos a trasplante, se evaluó además supervivencia a 1 año y 5 años post-trasplante.

El seguimiento de los pacientes fue actualizado el 15 de octubre de 2023 y aquellos pacientes sin evidencia de haber fallecido fueron censurados en la última fecha en la que se tenía la certeza de que estaban vivos.

Para la realización del análisis bivariable, se tuvieron en cuenta aquellas variables que mostraban una significación estadística o una posible asociación (valor de $p < 0,1$) en los análisis univariados. Además, se incluyeron también aquellas que, aún sin mostrar una asociación en el análisis univariable, habían mostrado una significación clínica o estadística en estudios previamente publicados. Se aplicaron modelos de riesgos proporcionales Cox para el análisis de la SG, supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia libre de evento (SLE).

Todos los valores de P que se detallan en el estudio fueron bilaterales, considerando un nivel de significancia $\alpha < 0,05$. Cada uno de los análisis se ha desarrollado solo con los datos disponibles. El análisis estadístico se realizó con el *software* estadístico R, versión R.2.14 (R Core Team, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org/>).

4.9.1 Supervivencia

SG: La SG se calculó desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte, independientemente de la causa. Los pacientes que no se sabía si estaban muertos en el último seguimiento, fueron censurados en la última fecha en la que se documentó que estaban vivos.

SLR: se realizó únicamente en pacientes que alcanzaron RC o RCi, estimada desde la fecha que se alcanza la remisión (fecha de respuesta a la inducción) hasta la fecha de recaída o muerte por cualquier causa. Los pacientes que no recayeron se analizaron hasta la fecha final de seguimiento (15 octubre de 2023).

SLE: se realizó en todos los pacientes del estudio y se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la enfermedad refractaria primaria a la evaluación de la respuesta a la inducción, o recaída desde RC o RCi o muerte por cualquier causa. Los pacientes que no se saben que tengan alguno de estos eventos son censurados sobre la última fecha que fueron examinados (registrados).

Los pacientes que no se sabe si tenían recaída o muerte en el último seguimiento fueron censurados sobre la última fecha que se examinaron.

Tabla 9. Criterios de evaluación del estudio

Criterio	Evaluación
Tasa de respuesta global (TRG)	• RC/RCi alcanzada al finalizar el ciclo de inducción 1 (%) • Tasa de RC/RCi después de completar todos los ciclos de inducción (%)
SLR	• Mediana de SLR desde la fecha de TRG hasta la recaída (meses) • SLR a 1 año/3 años/5 años (%)
SLE	• Mediana de SLE (meses) • SLE a 1 año/3 años/5 años (%)
SG	• Mediana de SG (meses) • SG a 1 año/3 años/5 años (%)

5 RESULTADOS

5.1 Características de los pacientes, la leucemia y el tratamiento de primera línea

5.1.1 Reclutamiento de los pacientes del estudio

El grupo de estudio está conformado por pacientes adultos de Colombia diagnosticados con LMA incluidos en el registro epidemiológico PETHEMA-RENEHOC, al que se reportaron los pacientes de los centros participantes a medida que fueron atendidos, con independencia del tratamiento recibido.

En total, se inscribieron 560 pacientes (Figura 20), de los cuales 17 no disponían de los datos completos para la validación de los criterios diagnósticos según la OMS 2008; sin embargo, se incluyeron porque fueron confirmados como LMA para su atención por el especialista en hematología del centro participante. Adicionalmente, se identificó que 10 pacientes únicamente contaban con datos sociodemográficos y de estado vital, por lo que fueron considerados exclusivamente para análisis de la SG.

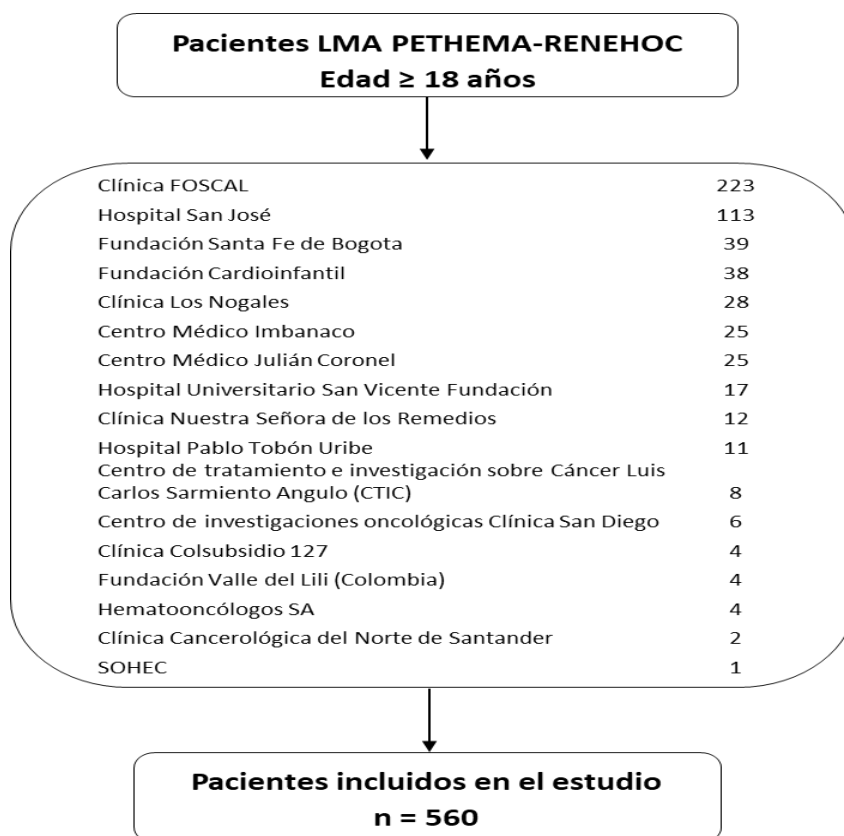


Figura 20. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio

En la Figura 21, se muestra el ingreso de los pacientes con LMA en el registro de acuerdo con el año de diagnóstico. La mayor parte de estos pacientes fueron diagnosticados a partir del 2012, con un pico en el año 2020.

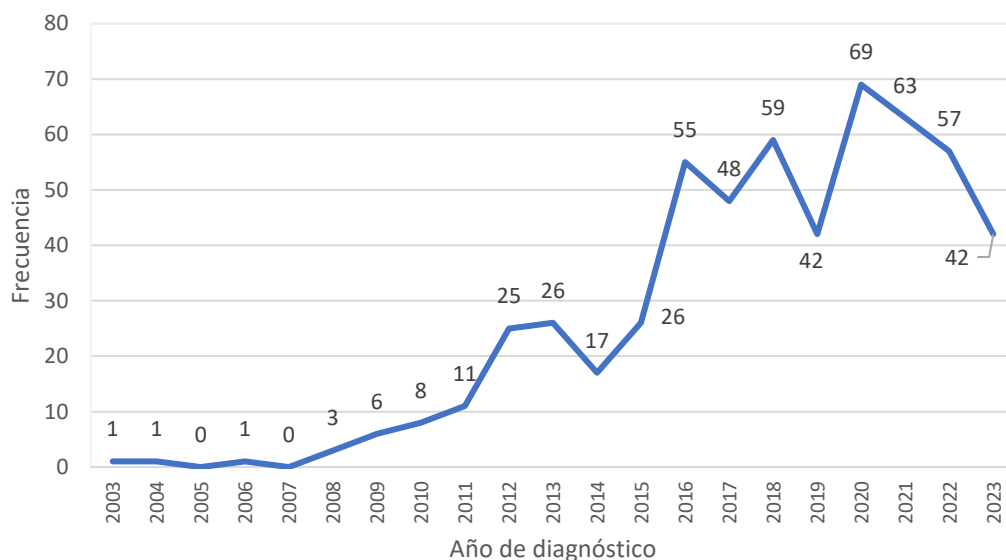


Figura 21. Registro LMA PETHEMA-RENEHOC desglosado por año de diagnóstico

En la Figura 22, se muestra la evolución de la incorporación de pacientes en el registro de LMA a través de la alianza PETHEMA-RENEHOC. Se observa un notable aumento en el número de registros durante el último trimestre del año 2019. Por otro lado, se aprecia el punto más bajo en el registro de pacientes durante el primer trimestre del año 2020.

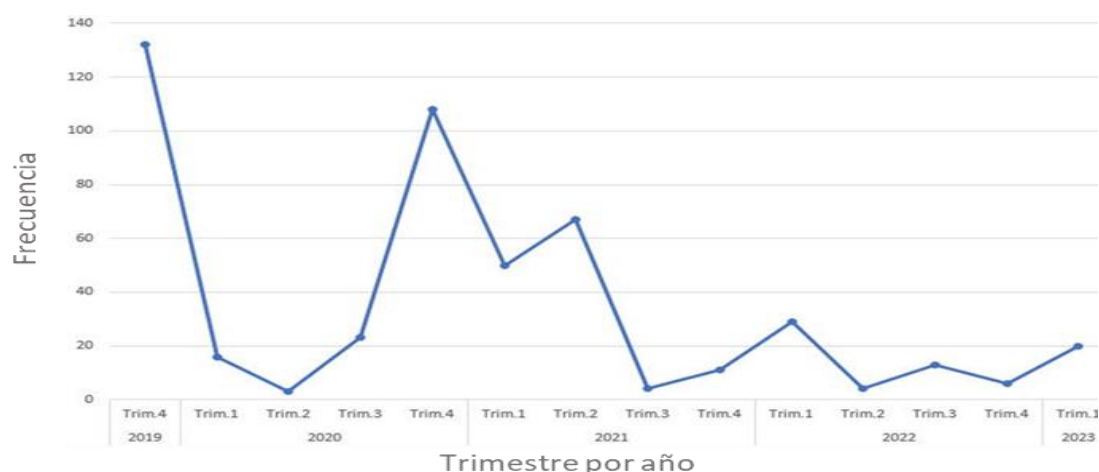


Figura 22. Evolución del registro de los pacientes con LMA según período de inclusión en PETHEMA-RENEHOC

En la Figura 23, se muestra la frecuencia acumulada del ingreso de los pacientes con LMA en el registro. En su desglose por año de diagnóstico, se observó un aumento constante en el número de casos cada año, con la excepción del año 2022.

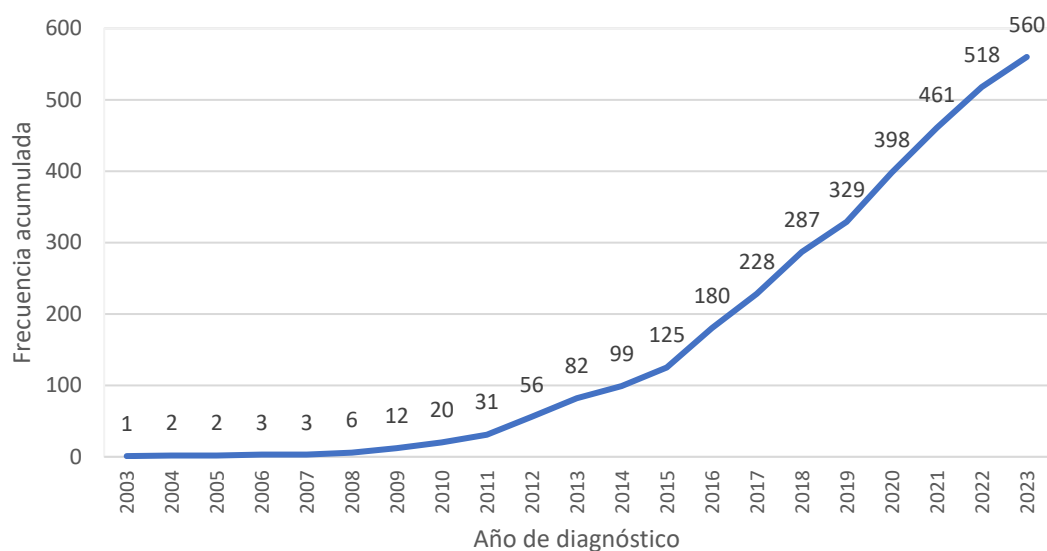


Figura 23. Frecuencia acumulada del ingreso de los pacientes con LMA al registro PETHEMA-RENEHOC desglosado por el año de diagnóstico

Durante el periodo comprendido entre 2016 y 2021, en el registro base del presente estudio, se incluyeron por año entre el 26% y el 44% de los pacientes reportados por la CAC en Colombia, Tabla 10 (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, 2021).

Tabla 10. Proporción de pacientes nuevos reportados CAC y pacientes incluidos en el estudio

Año	PCNR CAC <i>n</i>	PETHEMA-RENEHOC <i>n</i>	Proporción registrada %
2016	126	56	44,6
2017	140	48	34,2
2018	213	56	26,0
2019	158	44	27,8
2020	204	68	33,0
2021	260	57	27,9

PCNR: Porcentaje de casos nuevos reportados.

5.1.2 Características de los pacientes y de la enfermedad

La mediana de la edad al diagnóstico de los pacientes con LMA en el estudio fue de 60 años (rango 18-98), el 52,5% (n=294) pacientes tenían 60 años o más al momento del diagnóstico, 7,8% eran mayores o iguales a 80 años. El 57% (n=284) de los pacientes eran hombres, con un predominio de mujeres entre 40 y 59 años (Figura 24).

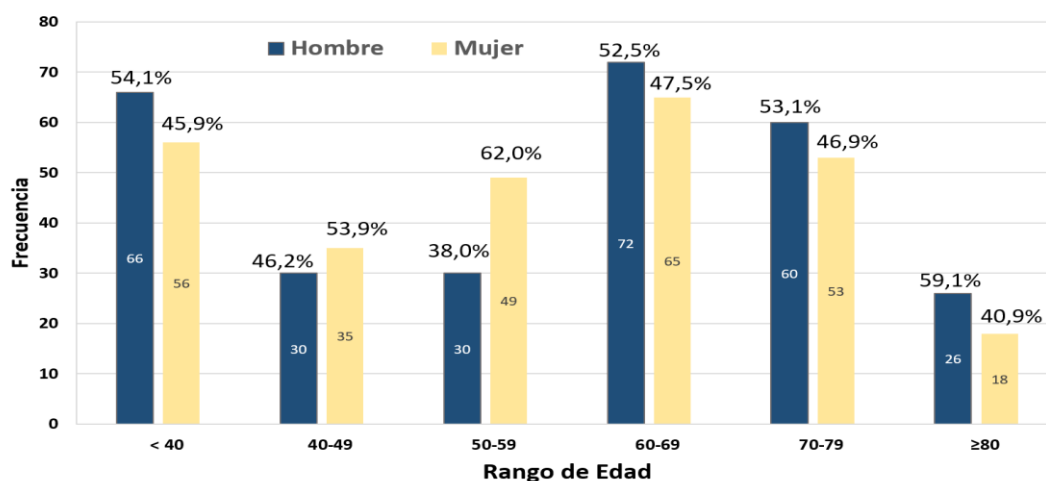


Figura 24. Distribución de los pacientes del estudio según sexo y rangos de edad

Las características generales del estudio se encuentran detalladas en la Tabla 11. En resumen, del total de 560 pacientes, el 24,8% (n=127) pacientes presentaron un ECOG igual o superior a 2 y 233 pacientes (41,6%) presentaban alguna comorbilidad, hallando la hipertensión arterial como la más común, seguida por la diabetes mellitus y la cardiopatía. La LMA-s ocurrió en el 18,5% (n=100) de los casos y la mayoría de ellos tenían SMD o NMP.

En lo que respecta a la clasificación de la LMA según la FAB, se disponía de datos para 414 pacientes (73,9%). Dentro de los subtipos de LMA, la LMA M2 representó el 30,9% de los casos; según la clasificación de la OMS 2008, fue posible establecer la clasificación para 72 pacientes (12,8%), siendo la más común la LMA-CRM en el 51,4%. Dos pacientes debutaron al diagnóstico con enfermedad extramedular aislada.

Tabla 11. Características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes del estudio

Característica	Total registro	
	Mediana (RIQ)	n (%)
Total		560 (100)
Sexo		
Hombres		284 (50,7)
Mujeres		276 (49,3)
Edad, años	60 (42 – 70)	
< 40		122 (21,8)
40-49		65 (11,6)
50-59		79 (14,1)
60-69		137 (24,5)
70-79		113 (20,2)
≥80		44 (7,8)
ECOG		512 (100)
0 a 1		385 (75,2)
≥2		127 (24,8)
Comorbilidades		233 (41,6)
Cardiopatía		40 (7,1)
Hepatopatía		15 (2,6)
Enfermedad pulmonar		28 (5)
Enfermedad renal crónica		20 (3,6)
Enfermedad neurológica		22 (3,9)
Otra Comorbilidad		193 (34,5)
HTA		101 (18)
Diabetes mellitus		51 (9,1)
Hipotiroidismo		37 (6,6)
Dislipidemia		10 (1,8)
Artritis reumatoidea		11 (2)
Osteoporosis		3 (5,4)
Tipo de LMA		552 (100)
De novo		458 (82,1)
Secundaria		94 (17,9)
LMA Secundaria		94 (100)
Enfermedad neoplásica previa		40 (42,6)
Mama		11 (26,2)
Hematológico		10 (23,8)
Próstata		7 (16,7)
Digestivo		4 (9,5)
Otros		4 (9,5)
Urinario		3 (7,1)
Piel		1 (2,4)
Neurológico		1 (2,4)
Ginecológico		2 (2,4)

Característica	Total registro	
	Mediana (RIQ)	n (%)
Enfermedad hematológica previa		54 (56,4)
SMD		31 (57,4)
NPM		21 (38,9)
SMD/NPM		2 (3,7)
Subtipo FAB		414 (100)
M0		95 (22,9)
M1		73 (17,7)
M2		128 (30,9)
M3		2 (0,5)
M4		39 (9,4)
M5		69 (16,7)
M6		3 (0,7)
M7		5 (1,2)
Clasificación OMS 2008		72 (100)
LMA con cambios relacionados a la mielodisplasia		37 (51,4)
LMA con anomalías genéticas recurrentes		31 (43)
LMA relacionada con terapia		1 (1,4)
Sarcoma mieloide		2 (2,8)
Proliferación mieloide relacionada a síndrome Down		1 (1,4)
Enfermedad extramedular		
Si		2 (0,4)
No		558 (99,6)

Aquellos pacientes menores de 50 años presentaban un ECOG menor de 2 en más del 90% de los casos (Figura 25).

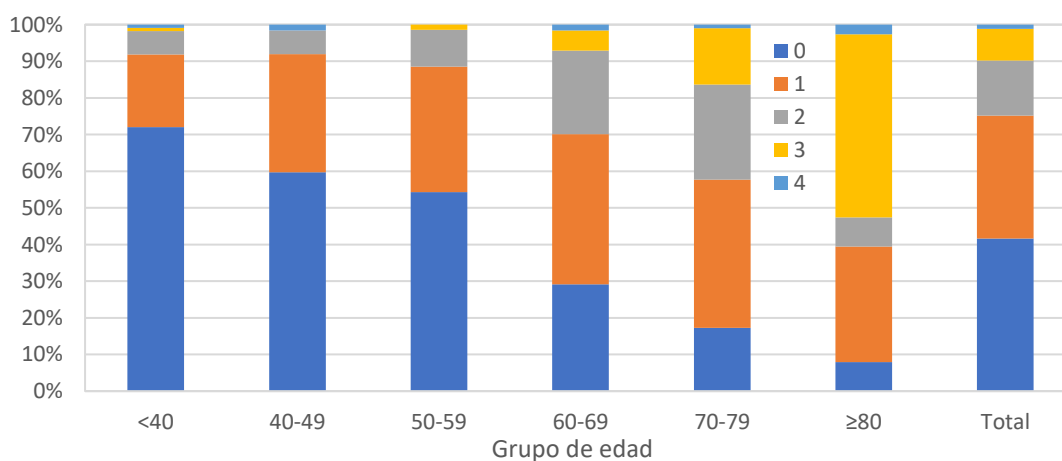


Figura 25. Proporción de pacientes con ECOG de 0 a 4, según la edad

5.1.3 Características clínicas y resultados de laboratorio

Características clínicas

Las características clínicas al momento del diagnóstico y los resultados de los análisis de laboratorio en los pacientes involucrados en el estudio se relacionan en la Tabla 12. Los hallazgos claves se detallan a continuación.

La fiebre se manifestó como el síntoma predominante en la cohorte de pacientes estudiados, registrando una prevalencia del 41,7%. Con respecto a la localización de las infecciones primarias, el sistema pulmonar ocupó el primer lugar en frecuencia (8,2%), seguido por la piel y los tejidos blandos. La incidencia de hemorragia se observó en el 20,7% de los pacientes, con la hemorragia gastrointestinal como la variedad más común (4,8%).

Tabla 12. Características clínicas y resultados de laboratorio

Característica	Total registro	
	Media (rango)	n (%)
Síntomas		
Fiebre		213 (41,7)
Sitio de infección		96 (17,1)
Pulmonar		46 (8,2)
Piel y tejidos blandos		25 (4,5)
Urinario		12 (2,1)
Otros		13 (2,3)
Hemorragia		112 (20,7)
Gastrointestinal		27 (4,8)
Pulmonar		4 (0,7)
Otra		
Leucocitos, x 10⁹ dL/L	32,6 (0,1 – 285,2)	560 (100)
≤ 50		402 (90,4)
> 50		158 (9,6)
Leucocitos, x 10⁹ dL/L		560 (100)
≤ 5		0
5 a 10		253 (45,2)
10 a 50		149 (26,6)
> 50		158 (28,2)
Hemoglobina, g/dL	8,6 (3 - 16,2)	520 (100)
≤10		403 (77,5)
>10		117 (22,5)
Plaquetas, x 10⁹/L	66 (0,1 - 399)	518 (100)
≤20		93 (17,9)

Característica	Total registro	
	Media (rango)	n (%)
>20		425 (82,1)
Blastos MO, %	51,5 (0 – 100)	
Creatinina, mg/dL	0,92 (0,2 – 4,1)	477 (100)
≤ 1,3		430 (90,1)
> 1,3		47 (9,8)
Ácido úrico, mg/dL	5,46 (0,5 - 60,3)	351 (100)
≤ 7		292 (83,2)
> 7		59 (16,8)
Bilirrubina, mg/dL	0,87 (0,1 - 16)	416 (100)
≤ 1,2		359 (86,3)
> 1,2		57 (13,7)
Albumina, g/dL	3,53 (0,62 – 12,4)	300 (100)
≤ 3,5		168 (56,0)
> 3,5		132 (44,0)
LDH, U/L	615,30 (1,16 - 5509)	411 (100)
≤ 600		284 (69,1)
> 600		127 (30,9)

Resultados de los análisis hematológicos

Con respecto a los parámetros del cuadro hemático, se encontró que el 9,6% de los pacientes presentaron recuentos de leucocitos $> 50 \times 10^9/L$, el 77,5% una hemoglobina ≤ 10 g/dL y recuento de plaquetas $\leq 20 \times 10^9/L$ el 17,9% de los pacientes. Un total de 47 (9,8%) de pacientes presentaron niveles de creatinina $> 1,3$ mg/dL. Se identificaron niveles séricos de ácido úrico > 7 mg/dL en 59 (16,8%) de los pacientes, niveles séricos de bilirrubina $> 1,2$ mg/dL se registraron en 57 (13,7%) de los pacientes. Aproximadamente el 56,0% de los pacientes en el estudio presentaron niveles séricos de albúmina $\leq 3,5$ g/dL y un total de 127 pacientes (30,9%) presentaron niveles séricos de LDH > 600 U/L.

Resultados de pruebas genéticas convencionales y moleculares

En la Tabla 13, se presentan los resultados de los estudios de marcadores genéticos. De los 361 pacientes con resultado de cariotipo (64,5%), se observó que en 225 de ellos (62,3%) el resultado fue considerado normal.

El riesgo citogenético según MRC 2010, estuvo disponible en 360 (64,3%) de los pacientes. Fue adverso o desfavorable en el 12,5% de los pacientes, intermedio para el 82,5% y favorable en el 5%.

Se realizaron estudios genéticos moleculares específicos en una proporción reducida de pacientes. Los realizados con mayor frecuencia fueron mutaciones en *FLT3-ITD* y de 168 (30%) pacientes que disponían del examen, en 22 (13,1%) el resultado fue positivo, y mutaciones en el gen *NPM1*, efectuado en 100 (17,8%) pacientes, hubo 14 (14%) positivos.

Tabla 13. Estudios genéticos convencionales y moleculares

Característica	Total registro
	<i>n</i> (%)
Cariotipo	361 (100)
Normal	225 (62,3)
Anormal	136 (37,7)
Riesgo citogenético	360 (100)
Favorable	18 (5)
Intermedio	297 (82,5)
Adverso	45 (12,5)
FISH	276 (100)
Si	83 (30,1)
No	193 (69,9)
CEBPA	77 (100)
Negativo	70 (18,9)
Positivo	7 (0,8)
NPM1	100 (100)
Positivo	14 (14)
Negativo	86 (86)
FLT3-ITD	168 (100)
Positivo	22 (13,1)
Negativo	146 (86,9)
FLT3-TKD	122 (100)
Positivo	16 (13,1)
Negativo	106 (86,9)
Riesgo molecular	102 (100)
Bajo	17 (16,7)
Intermedio	76 (74,5)
Alto	9 (8,8)

Se efectuó un análisis de las pruebas moleculares realizadas, desglosadas por el año de diagnóstico como se detalla en la Tabla 14.

Tabla 14. Marcadores moleculares y genéticos por año de diagnóstico

Año Diagnóstico	Número de Pacientes	FLT3-ITD		NPM1		CEBPA	
		Realizado n (%)	Positivo n (%)	Realizado n (%)	Positivo n (%)	Realizado n (%)	Positivo n (%)
Total	504	167(33,1)	21 (12,5)	100 (19,8)	14 (14,0)	77 (15,3)	7 (9,1)
2013	26	1 (3,8)	0 (0)	2 (7,7)	1 (50)	2 (7,7)	1 (50)
2014	17	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2015	26	5 (19,2)	0 (0)	3 (11,5)	1 (33,3)	3 (11,5)	1 (33,3)
2016	55	7 (12,7)	0 (0)	6 (10,9)	0 (0)	2 (3,6)	0 (0)
2017	48	10 (20,8)	1 (10)	4 (8,3)	0 (0)	3 (6,3)	0 (0)
2018	59	15 (25,4)	1 (6,7)	10 (16,9)	1 (10)	10 (16,9)	1 (10)
2019	42	15 (35,7)	4 (26,7)	10 (23,8)	1 (10)	10 (23,8)	2 (20)
2020	69	25 (36,2)	3 (12)	13 (18,8)	1 (7,7)	8 (11,6)	1 (12,5)
2021	63	32 (50,8)	4 (12,5)	14 (22,2)	1 (7,1)	10 (15,9)	1 (10)
2022	57	35 (61,4)	6 (17,1)	26 (45,6)	4 (15,4)	19 (33,3)	0 (0)
2023	42	21 (50)	2 (9,5)	12 (28,6)	4 (33,3)	10 (23,8)	0 (0)

Para el 2022, de 57 pacientes con LMA, a 61,4% se les efectuó la prueba de *FLT3-ITD*, con resultado positivo en 17,1%. Asimismo, se realizaron pruebas de *NPM1* en 26 (45,6%) de estos pacientes con 15,4% resultados positivos (Figura 26).

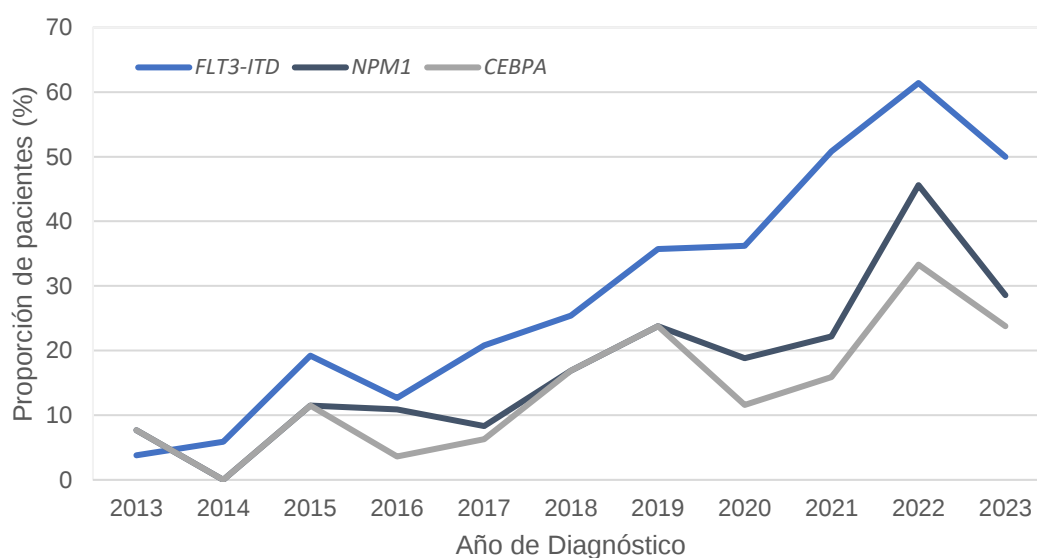


Figura 26. Número de estudios moleculares según año de diagnóstico

5.1.4 Abordajes de tratamiento

El siguiente histograma (Figura 27) proporciona una representación visual de los AT utilizados en pacientes con LMA, desglosados por grupos de edad. Se desvela que los pacientes más jóvenes recibieron esquemas de QI, y también que con el ascenso en la edad aumentó la indicación de esquemas de QnI y soporte.

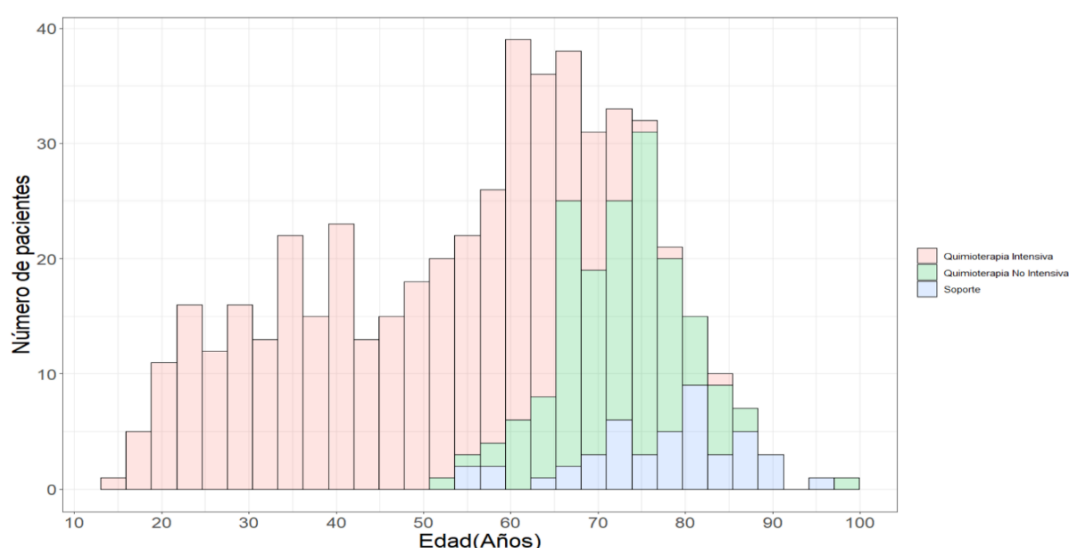


Figura 27. Distribución del abordaje de tratamiento según la edad de los pacientes

En la Tabla 15 se describen los esquemas de quimioterapia de inducción utilizados para QI y QnI. El esquema más utilizado en los pacientes que recibieron QI fue el “3+7”, en 317 (93,2%) de los pacientes. La clase y la dosis de antraciclina utilizada varió dentro del grupo de estudio, el medicamento más frecuentemente empleado fue la idarrubicina, administrada en un 85,8%. La daunorrubicina la recibieron 14,1% de los pacientes. Por último, la mitoxantrona se administró solo en 3 pacientes.

En el grupo de QnI, el esquema más utilizado fue HMA, seleccionado para 53% de los pacientes. En esta categoría, la azacitidina fue la opción más frecuentemente elegida (48,2%), mientras que la decitabina se indicó en 5,1% de los pacientes. El venetoclax se utilizó en 25 pacientes, todos en combinación con azacitidina y fue indicado solo a pacientes ≥ 60 años.

El AT de TS exclusivo fue recibido por 8,7% de los pacientes, 5 pacientes recibieron tratamiento oral (4 recibieron hidroxiurea y 1 paciente recibió mercaptopurina).

Tabla 15. Esquemas de quimioterapia de inducción utilizados para tratamiento intensivo y tratamiento no intensivo

Abordaje de tratamiento	Plan	n (%)	Dosis
Quimioterapia intensiva (QI)	IDA + Ara-C (3+7)	267 (51,5)	IDA 10–12 mg/m ² /D D1–3 + Ara-C 100–200 mg/m ² /D D1–7
	Dauno + Ara-C (3+7)	46 (8,9)	DNR 60 mg/m ² /D D1–3 + Ara-C 200 mg/m ² /D D1–7
	IDA + Ara-C (2+5)	8 (1,5)	IDA 10–12 mg/m ² /D D1–2 + Ara-C 100–200 mg/m ² /D D1–5
	IDA+Ara-C (3+7) + inhibidor FLT3	4 (0,8)	IDA 10–12 mg/m ² /D D1–3 + Ara-C 100–200 mg/m ² /D D1–7 + midostaurin 50 mg /12h D 8-21
	Ara-C 1.000mg/m ²	3 (0,7)	1.000 mg/m ² D1, 3 y 5
	MTZ (10-12 mg/m ²) + Ara-C (1gr/m ² /12h)	1 (0,2)	MTZ 10 mg/m ² + Ara-C 1 g/m ² /12h
	Ara-C 100 mg/m ² x 5	2 (0,4)	Ara-C 100 mg/m ² /D D1–5
	MTZ+Ara-C (LA FE OLD)	2 (0,4)	MTZ 10 mg/m ² /D D1–3 + Ara-C 150 mg/m ² /D D1–7
	Otro (intensivo)	7 (1,3)	No disponible
Quimioterapia no intensiva (QnI)	Azacitidina	67 (12,9)	AZA 75 mg/m ² /D D1–7 cada 28D
	Decitabina	5 (1,0)	DEC 20 mg/m ² /D en D 1–5 cada 28D
	Venetoclax + azacitidina	25 (4,8)	Venetoclax 400mg /D D1-28 + AZA 75 mg/m ² /D D1–7 cada 28D
	FLUGA	24 (4,6)	FLU 40 mg/m ² /D oral o 25 mg/m ² /D IV D2–5 or 6 + Ara-C 75 mg/m ² /D D2–5 + G-CSF 5 µg/kg/D D1, 3
	Ara-C bajas dosis	12 (2,3)	Ara-C, 20 mg/12h D1–10
Terapia de soporte exclusiva	Otro (describir)	45 (8,7)	Tratamiento oral: hidroxiurea (4), mercaptopurina (1)

Abreviaturas: Ara-C: Citarabina; D: día; DNR: Daunorubicina; FLU: Fludarabina; h, horas; IDA: Idarrubicina; IV: Intravenoso; MTZ, Mitoxantrona.

De los 519 pacientes evaluables para AT, 341 (65,7%) recibieron QI y 133 (25,6%) recibieron Qnl.

Características de los pacientes del grupo de quimioterapia intensiva

Los pacientes en QI fueron más jóvenes, la mediana de la edad fue de 48 años, el 71,2% eran menores de 60 años, tenían una distribución casi equitativa entre hombres (48,4%) y mujeres (51,6%), presentaban un mejor ECOG el 89,7% de los pacientes, menos LMA-s (12,1%) y comorbilidades (29,6%), más LMA con anormalidades genéticas recurrentes (65,8%). Los recuentos de leucocitos $> 50 \times 10^9$ dl/L en 29,3%, y mayor porcentaje de blastos en MO (56%). La mayor parte de los pacientes tuvieron cariotipo normal (66,1%). El *FLT3-ITD* y *NPM1* fueron positivos para 10,6% y 13,3%, respectivamente (Tabla 17).

El 18,5% de los pacientes manifestaron valores séricos de creatinina superiores a 1,3 mg/dL; 13,4% de ellos con concentración sérica de ácido úrico por encima de 7 mg/dL, 13,5% niveles séricos elevados de bilirrubina, excediendo el umbral de 1,2 mg/dL. Por otro lado, 51,6% de los pacientes exhibieron una disminución en los niveles séricos de albúmina, registrando valores inferiores a 3,5 g/dL. Por último, se detectó un aumento en los niveles séricos de LDH que superaron los 600 U/L en el 31,8% de los pacientes.

Características de los pacientes en el grupo de quimioterapia no intensiva

La mediana para la edad fue 72 años, solo 3% de los pacientes en este grupo eran menores de 60 años, predominio de hombres (54,9%), peor ECOG en el 43,5% de los pacientes, mayor LMA-s (31,8%) y mayor LMA-s a SMD/NMP (17,3) y mas frecuentemente fueron clasificación según OMS 2008 como LMA-CRM (77,3%). Se presentó alta proporción de comorbilidades (66,1%), menor proporción de recuento de leucocitos $> 50 \times 10^9$ /dL (15,8%) y niveles séricos de hemoglobina ≤ 10 g/dL (83,3%). En lo que concierne a los marcadores bioquímicos, mayores niveles séricos de ácido úrico (23,3%) y menores niveles séricos de albúmina (68%).

Características de los pacientes en el grupo de terapia de soporte de forma exclusiva

Los pacientes en este grupo presentaron la mayor mediana para la edad (78 años), con predominio de hombres (57,8%), presentaron el peor ECOG (69%) y fueron

clasificados como LMA-s (31,1%), LMA-t (15,6%) y LMA-CRM (85,7%). Del mismo modo, presentaron mayor frecuencia de comorbilidades (80%), mayores niveles séricos de creatinina (31,8%), de bilirrubinas (28,6%), de LDH (38,7%) y presentaron bajos niveles séricos de albumina (60%). Los pacientes de este grupo presentaron con mayor frecuencia cariotipo anormal (65%) y riesgo citogenético alto (31,6%) (Tabla 17).

Con el objetivo de evaluar los AT en relación con el periodo de tiempo sin y con disponibilidad de venetoclax en el país, realizamos un análisis con fecha de corte de septiembre del 2021 y el periodo posterior a ella. Observamos que para los pacientes ≥ 60 años, la proporción de pacientes que recibieron QnI fue superior a los pacientes que recibieron QI desde el momento de disponibilidad de venetoclax en el Colombia.

Tabla 16. Proporción de los abordajes terapéuticos en pacientes mayores de 60 años según la disponibilidad de venetoclax en Colombia

Periodo de Tiempo	Total <i>n</i> (%)		Quimioterapia intensiva <i>n</i> (%)		Quimioterapia no intensiva <i>n</i> (%)		Soporte <i>n</i> (%)		<i>P</i>
Hasta septiembre 2021	220	(82,7)	89	(40,5)	94	(42,7)	37	(16,8)	0,002
Posterior septiembre 2021	46	(17,3)	9	(19,6)	33	(71,7)	4	(8,7)	

Tabla 17. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes de acuerdo con el abordaje de tratamiento

Características	Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		Terapia de soporte		P
	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	
Total		341 (65,7)		133 (25,6)		45 (8,7)	
Edad, años	48 (35 – 60)		72 (68 - 76)		78 (71 - 83)		<0,001
Sexo		337 (100)		133 (100)		45 (100)	
Hombres		163 (48,4)		73 (54,9)		26 (57,8)	0,437
Mujeres		174 (51,6)		60 (45,1)		19 (42,2)	
Rango de edad (n=515)		237 (100)		133 (100)		45 (100)	
<40		111 (32,9)		0 (0)		0 (0)	<0,001
40-49		64 (19)		0 (0)		0 (0)	
50-59		65 (19,3)		4 (3)		4 (8,89)	
60-69		80 (23,7)		43 (32,3)		3 (6,67)	
70-79		16 (4,7)		71 (53,4)		17 (37,8)	
≥80		1 (0,3)		15 (11,3)		21 (46,7)	
ECOG (n=476)		310 (100)		124 (100)		42 (100)	
0 - 1		278 (89,7)		70 (56,5)		13 (31)	<0,001
≥2		32 (10,3)		54 (43,5)		29 (69)	
Tipo de LMA (n=517)		340 (100)		132 (100)		45 (100)	
De novo		299 (87,9)		90 (68,2)		31 (68,9)	<0,001
Secundaria		41 (12,1)		42 (31,8)		14 (31,1)	
Tipo de LMA secundaria (n=41)		40 (100)		37 (100)		14 (100)	
LMA-t		17 (5)		15 (11,8)		7 (15,6)	
SMD/NPM		23 (6,8)		22 (17,3)		7 (15,5)	
Tipo FAB (n=392)		255 (100)		105 (100)		32 (100)	
M0		49 (19,2)		28 (26,7)		9 (28,1)	0,435
M1		48 (18,8)		20 (19)		4 (12,5)	

Características	Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		Terapia de soporte		P
	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	
M2		78 (30,6)		33 (31,4)		12 (37,6)	
M3		1 (0,39)		1 (0,95)		0 (00)	
M4		24 (9,41)		11 (10,5)		1 (3,1)	
M5		52 (20,4)		9 (8,60)		5 (15,6)	
M6		1 (0,39)		1 (0,95)		0 (0)	
M7		2 (0,78)		2 (1,9)		1 (3,1)	
OMS 2008 (n=67)		38 (100)		22 (100)		7 (100)	
LMA-CRM		11 (28,9)		17 (77,3)		6 (85,7)	0,009
LMA con anomalías genéticas recurrentes		25 (65,8)		5 (22,7)		1 (14,3)	
LMA-t		1 (2,6)		0 (0)		0 (0)	
Proliferación mieloide relacionada a síndrome Down		1 (2,7)		0 (0)		0 (0)	
Comorbilidades (n=493)		321 (100)		127 (100)		45 (100)	
Si		95 (29,6)		84 (66,1)		36 (80)	<0,001
No		226 (70,4)		43 (33,9)		9 (20)	
Leucocitos, x 10⁹ dL/L (n=519)		341 (100)		133 (100)		45 (100)	
≤ 5		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
5 a 10		144 (42,2)		77 (57,9)		23 (51,1)	0,010
10 a 50		97 (28,5)		35 (26,3)		9 (20)	
> 50		100 (29,3)		21 (15,8)		13 (28,9)	
Hemoglobina, g/dL (n=492)		315 (100)		132 (100)		45 (100)	
≤10		239 (75,9)		110 (83,3)		37 (82,2)	0,027
>10		76 (24,1)		22 (16,7)		8 (17,8)	
Plaquetas, x 10⁹/L (n=494)	48 (26 – 90)		44,8 (22 – 104,5)		47 (24 – 69)		0,6387
Blastos MO, % (n=466)	56 (30 – 76)		38,89 (24 - 63,5)		50 (36,6 - 68)		0,005
Creatinina, mg/dL (n=519)		341 (100)		133 (100)		45 (100)	
≤ 1,3		278 (81,5)		108 (81,2)		28 (62,2)	0,009
> 1,3		63 (18,5)		25 (18,8)		17 (31,8)	

Características	Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		Terapia de soporte		P
	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	
Ácido úrico, mg/dL (n=336)		224 (100)		86 (100)		26 (100)	
≤ 7		194 (86,6)		66 (76,7)		22 (84,6)	0,106
> 7		30 (13,4)		20 (23,3)		4 (15,4)	
Bilirrubina, mg/dL (n=400)		260 (100)		105 (100)		35 (100)	
≤ 1,2		225 (86,5)		89 (84,8)		25 (71,4)	0,066
> 1,2		35 (13,5)		16 (15,2)		10 (28,6)	
Albumina, g/dL (n=288)		188 (100)		75 (100)		25 (100)	
≤ 3,5		97 (51,6)		51 (68)		15 (60)	0,05
> 3,5		91 (48,4)		24 (32)		10 (40)	
LDH, U/L (n=396)		255 (100)		110 (100)		31 (100)	
≤ 600		174 (68,2)		84 (76,4)		19 (61,3)	0,164
> 600		81 (31,8)		26 (23,6)		12 (38,7)	
Cariotipo (n=353)		245 (100)		88 (100)		20 (100)	
Normal		162 (66,1)		51 (57,9)		7 (35)	< 0,001
Anormal		83 (33,9)		37 (42,1)		13 (65)	
FLT3-ITD (n=164)		131 (100)		30 (100)		3 (100)	
Positivo		14 (10,6)		5 (16,7)		1 (33,3)	0,352
Negativo		117 (89,4)		25 (83,3)		2 (66,7)	
NPM1 (n=100)		75 (100)		23 (100)		2 (100)	
Positivo		10 (13,3)		3 (13)		1 (50)	0,333
Negativo		65 (86,7)		20 (87)		1 (50)	
Riesgo citogenético (n=327)		225 (100)		83 (100)		29 (100)	
Bajo		18 (8)		0 (0)		0 (0)	0,004
Intermedio		183 (81,3)		69 (83,1)		13 (68,4)	
Alto		24 (10,7)		14 (16,9)		6 (31,6)	

Los AT según el ECOG, el tipo de LMA (secundaria versus *de novo*) y el riesgo citogenético, se muestran en las figuras a continuación..

La Figura 28 representa cómo los pacientes con un ECOG<2 fueron predominantemente tratados con el régimen de QI.

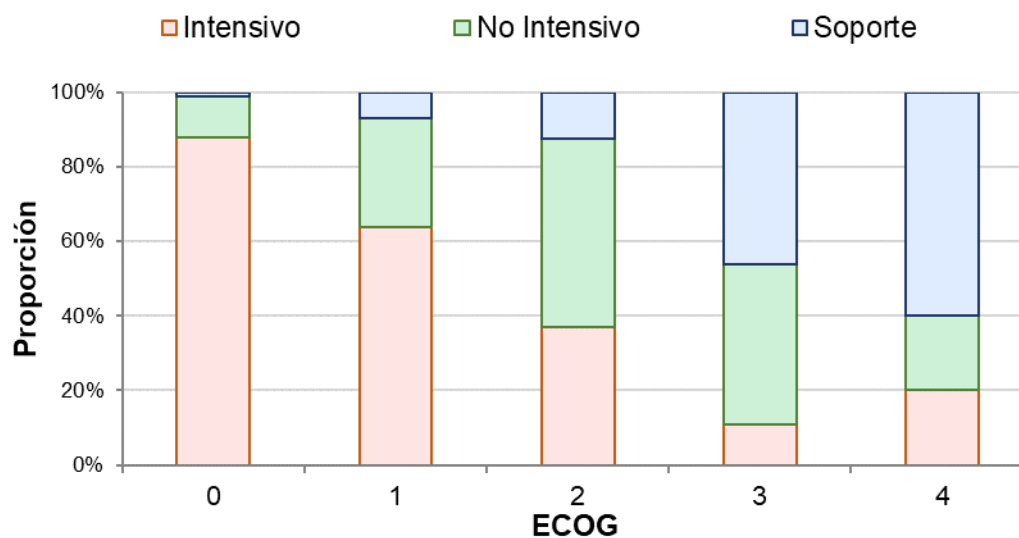


Figura 28. Abordaje de tratamiento según el estado funcional, ECOG

La Figura 29 ilustra que, en su mayoría, los pacientes diagnosticados con LMA *de novo* recibieron QI.

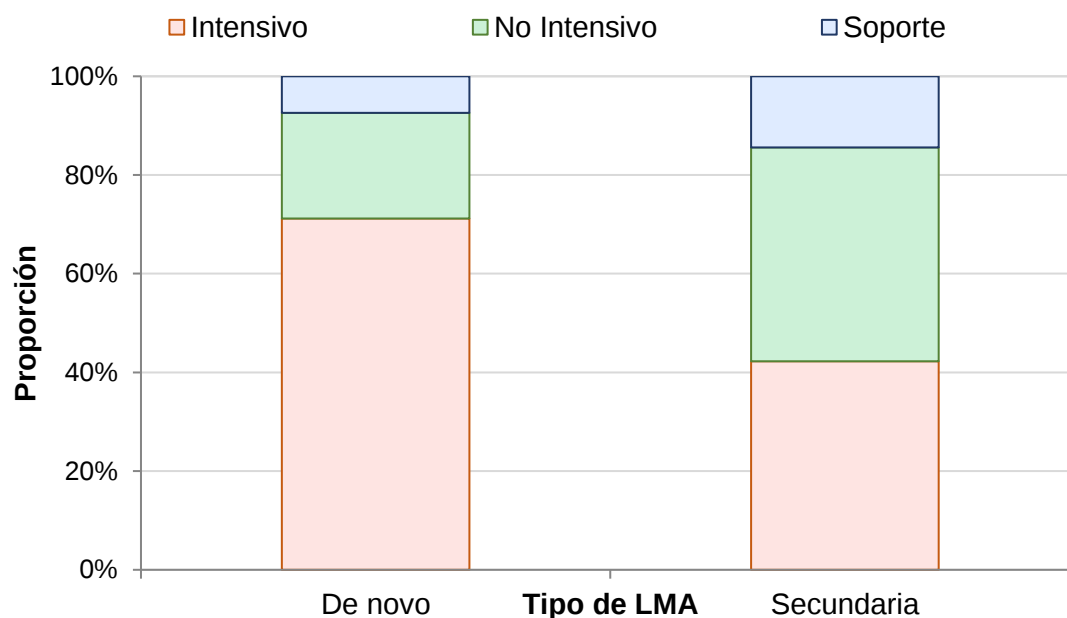


Figura 29. Abordaje de tratamiento según el tipo de LMA

Como se puede apreciar en la Figura 30, todos los pacientes con un riesgo citogenético bajo recibieron QI.

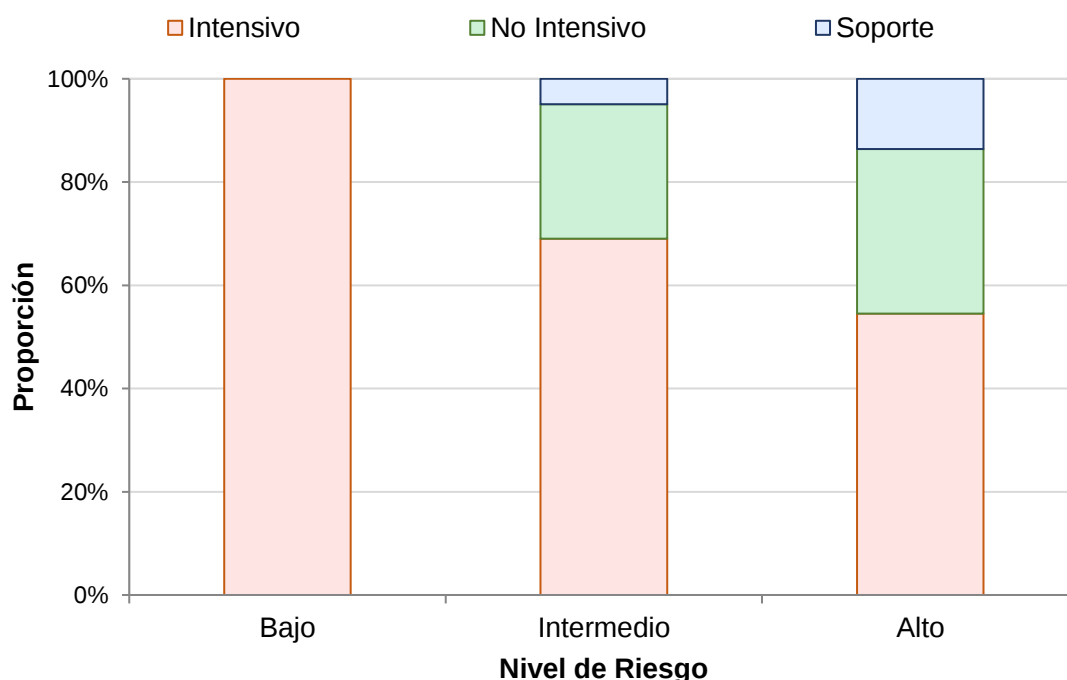


Figura 30. Abordaje de tratamiento según MRC

Características de los pacientes según grupo de edad y abordaje de tratamiento

Las características de los pacientes según su edad, con corte menor de 60 años y el AT en cada grupo se muestran en la Tabla 18. En el grupo de pacientes menores de 60 años fue mayor la proporción de quienes recibieron QI (98,4%), en este subgrupo predominaron las mujeres (53,7%), y se observó un mayor número de pacientes con ECOG 0-1 (92%); además fueron clasificados con mayor frecuencia como LMA *de novo* (88,8%), subtipo FAB M2 (32,4%) y FAB agrupado M1/M2/M3 (51,7%). La comorbilidad más común fue la diabetes mellitus (8,8%), mientras que presentaban niveles séricos más altos de LDH (33,3%), mayor presencia de pacientes con *FLT3-ITD* positivo (62,7%) y *NPM1* positivo (44,5%).

En este grupo también se observó un mayor número de pacientes con riesgo citogenético bajo, en relación con el grupo ≥ 60 años con QI (9,7%) y (3,3%) respectivamente; se identificó una menor proporción de riesgo citogenético alto (10,4%), en relación con los ≥ 60 años tanto con QI y QnI (11,5% y 17,3% respectivamente).

Por otra parte las características de los pacientes ≥ 60 años, según el AT recibido, los pacientes que recibieron QI, fueron menores (mediana para la edad de 64 años), presentaron mejor ECOG (84,1%), menor LMA-s (25,9%), y fueron clasificados más frecuentemente como LMA M0 (36,3%) y LMA M5 (15,2%). La comorbilidad con mayor frecuencia registrada fue la hipertensión arterial (29,3%) seguida de la diabetes mellitus (10,1%) y se observó mayor recuento de blastos en MO (54,5%).

Al contrario, los pacientes ≥ 60 años, que recibieron QnI, fueron los más mayores (mediana para la edad de 73,9 años), presentaron el peor ECOG ≥ 2 en (45%), fueron clasificados con mayor frecuencia como LMA-s (74,1%), fue el grupo con más comorbilidades (65,9%), también la comorbilidad más común fue la hipertensión arterial (25,6%), seguido por diabetes mellitus (13,2%). Registraron con mayor frecuencia, niveles séricos de hemoglobina, ácido úrico y albumina bajos. Dentro de este grupo no hubo ningún paciente con bajo riesgo citogenético.

Con respecto al tiempo de inicio de tratamiento, la mediana de inicio de tratamiento para todos los pacientes fue de 5,5 días, para los pacientes menores de 60 años y QI fue de 5 días, y para los que recibieron QnI fue de 8,5 días. Para los mayores de 60 años esta mediana de inicio de tratamiento para recibieron QI fue de 5 días y para QnI fue de 6 días, $p=0,2343$.

Tabla 18. Características de los pacientes según la edad y el abordaje de tratamiento

Características	Total pacientes		Edad < 60 años				Edad ≥ 60 años				P*
			Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		
	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	
Total		474 (100)		242 (98,4)		4 (1,6)		99 (43,4)		129 (56,6)	
Edad, años	59 (40 - 69)		40 (30 - 50)		56 (54 - 57)		64 (62 - 68)		73 (68 - 76)		
Sexo		474 (100)		242 (98,4)		4 (1,6)		99 (43,4)		129 (56,6)	
Hombres		238 (50,2)		112 (46,3)		3 (75)		53 (43,1)		70 (56,9)	0,221
Mujeres		236 (49,8)		130 (53,7)		1 (25)		46 (43,8)		59 (56,2)	
ECOG		438 (100)		226 (51,6)		4 (0,9)		88 (20,1)		120 (27,4)	
0 - 1		352 (80,4)		208 (92)		4 (100)		74 (84,1)		66 (55)	<0,001
≥2		86 (19,6)		18 (8)		0 (0)		14 (15,9)		54 (45)	
Tipo de LMA		472 (100)		241 (51)		3 (0,7)		99 (20,9)		129 (27,3)	
De novo		389 (82,4)		214 (88,8)		1 (0,5)		85 (48,9)		89 (51,1)	0,001
Secundaria		83 (17,6)		27 (11,2)		2 (6,9)		14 (25,9)		40 (74,1)	
Tipo FAB		360 (100)		176 (48,8)		2 (0,5)		79 (18,8)		103 (28,6)	
M0		77 (21,4)		25 (14,2)		0 (0)		24 (36,3)		28 (27,2)	0,004*
M1		68 (18,9)		33 (18,7)		1 (50)		15 (19)		19 (18,4)	
M2		111 (30,8)		57 (32,4)		1 (50)		21 (26,6)		32 (31,1)	
M3		2 (0,6)		1 (0,6)		0 (0)		0 (0)		1 (1)	
M4		35 (9,7)		19 (10,8)		0 (0)		5 (6,3)		11 (10,7)	
M5		61 (16,9)		40 (22,7)		0 (0)		12 (15,2)		9 (8,7)	
M6		2 (0,6)		0 (0)		0 (0)		1 (1,3)		1 (1)	
M7		4 (1,1)		1 (0,6)		0 (0)		1 (1,3)		2 (1,90)	

Características	Total pacientes		Edad < 60 años				Edad ≥ 60 años				P*
			Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		
	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	
Comorbilidades		449 (100)		231 (51,4)		4 (0,8)		91 (20,2)		123 (27,3)	
Si		179 (39,9)		53 (22,9)		3 (75)		42 (46,2)		81 (65,9)	<0,001
No		270 (60,1)		178 (77,1)		1 (25)		49 (53,8)		42 (34,1)	
Comorbilidades previas al diagnóstico		261 (100)		67 (25,7)		2 (0,8)		63 (24,1)		129 (49,4)	
Hipertensión		83 (17,5)		20 (8,3)		1 (25)		29 (29,3)		33 (25,6)	<0,001
Diabetes mellitus		41 (8,7)		14 (8,8)		0 (0)		10 (10,1)		17 (13,2)	0,017
Dislipidemia		7 (1,5)		1 (0,41)		0 (0)		2 (2)		4 (3,1)	0,045
Hipotiroidismo		30 (6,3)		4 (1,6)		0 (0)		8 (8,1)		18 (13,9)	<0,001
Artritis		10 (2,1)		4 (1,6)		0 (0)		1 (1)		5 (3,9)	0,447
Osteoporosis		3 (0,6)		1 (0,4)		0 (0)		0 (0)		2 (1,5)	0,519
Enfermedad neurológica		20 (4,4)		3 (1,3)		0 (0)		4 (4,4)		13 (10,4)	0,001
Enfermedad cardiovascular		27 (5,9)		7 (3)		0 (0)		4 (4,3)		16 (12,8)	0,004
Enfermedad neurológica		16 (3,5)		6 (2,5)		1 (25)		0 (0)		9 (7,1)	0,492
Enfermedad renal		12 (2,6)		2 (0,8)		0 (0)		2 (2,1)		8 (6,3)	0,013
Enfermedad hepática		12 (2,6)		5 (2,1)		0 (0)		3 (3,2)		4 (3,2)	0,455
Leucocitos, x 10 ⁹ dL		474 (100)		242 (51,1)		4 (0,8)		99 (20,8)		129 (27,3)	
≤ 5		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
5 a 10		221 (46,6)		92 (38)		2 (50)		52 (52,5)		75 (58,2)	0,001
10 a 50		132 (27,9)		79 (32,6)		0 (0)		18 (18,2)		35 (27,1)	
> 50		121 (25,5)		71 (29,3)		2 (50)		29 (29,3)		19 (14,7)	

Características	Total pacientes		Edad < 60 años				Edad ≥ 60 años				P*
			Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		
	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	
Hemoglobina, g/dL		474 (100)		242 (51,1)		4 (0,8)		99 (20,8)		129 (27,3)	
≤10		352 (74,3)		172 (71,1)		3 (75)		70 (70,7)		107 (82,9)	0,115
>10		122 (25,7)		70 (28,9)		1 (25)		29 (29,3)		22 (17,1)	
Plaquetas, x 10 ⁹ /L	47 (25 – 93)		46 (46 - 88)		28,4 (15,8 - 55,3)		54,5 (26 – 93)		46,2 (22 - 105,5)		0,8349
Blastos MO, %	50 (28 – 74)		56 (31 – 75)		41,5 (32- 51)		56 (28 - 78,3)		38,8 (24 - 65)		0,0014
Creatinina, mg/dL		474 (100)		242 (51,1)		4 (0,8)		99 (20,9)		129 (27,2)	
≤ 1,3		386 (81,4)		46 (19)		1 (25)		17 (17,1)		24 (18,6)	0,813
> 1,3		88 (18,6)		196 (81)		3 (75)		82 (82,8)		105 (81,4)	
Ácido úrico, mg/dL		310 (100)		161 (51,9)		3 (1)		63 (20,3)		83 (26,8)	
≤ 7		260 (83,9)		144 (89,4)		2 (66,7)		50 (79,4)		64 (77,1)	0,013
> 7		50 (16,1)		17 (10,6)		1 (33,3)		13 (20,6)		19 (22,9)	
Bilirrubina, mg/dL		365 (100)		183 (50,1)		3 (0,8)		77(21,1)		102 (28)	
≤ 1,2		314 (86)		163 (89,1)		3 (100)		62 (80,5)		86 (84,3)	0,070
> 1,2		51 (14)		20 (10,9)		0 (0)		15 (19,5)		16 (15,7)	
Albumina, g/dL		263 (100)		133 (50,6)		1 (0,4)		55 (20,9)		74 (28,1)	
≤ 3,5		148 (56,3)		63 (47,4)		0 (0)		34 (61,8)		51 (68,9)	0,020
> 3,5		115 (43,7)		70 (52,6)		1 (100)		21 (38,2)		23 (31,1)	
LDH, U/L		365 (100)		180 (49,4)		4 (1,1)		75 (20,5)		106 (29,0)	
≤ 600		258 (70,7)		120 (66,7)		3 (75)		54 (72)		81 (76,4)	0,104
> 600		107 (29,3)		60 (33,3)		1 (25)		21 (28)		25 (23,6)	

Características	Total pacientes		Edad < 60 años				Edad ≥ 60 años				P*
			Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		
	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	
Cariotipo		333 (100)		178 (53,5)		2 (0,6)		67 (20,1)		86 (25,8)	
Normal		213 (64)		113 (63,5)		1 (50)		49 (73,1)		50 (58,1)	0,611
Anormal		120 (36)		65 (36,5)		1 (50)		18 (26,9)		36 (41,9)	
FLT3-ITD		283 (100)		142 (50,2)		1 (0,3)		58 (20,5)		82 (29)	
Positivo		142 (50,2)		89 (62,7)		0 (0)		28 (48,3)		25 (30,5)	<0,001
Negativo		141 (49,8)		53 (37,3)		1 (100)		30 (51,7)		57 (69,5)	
NPM1		235 (100)		110 (46,8)		2(0,9)		52 (22,1)		71 (30,2)	
Positivo		85 (36,2)		49 (44,5)		1 (50)		16 (30,8)		19 (26,8)	0,010
Negativo		150 (63,8)		61 (55,5)		1 (50)		36 (69,2)		52 (73,2)	
Riesgo citogenético		308 (100)		164 (53,3)		2 (0,6)		61 (19,8)		81 (26,3)	
Bajo		18 (5,8)		16 (9,7)		0 (0)		2 (3,3)		0 (0)	0,006
Intermedio		252 (81,8)		131 (79,9)		2 (100)		52 (85,2)		67 (83,7)	
Alto		38 (12,4)		17 (10,4)		0 (0)		7 (11,5)		14 (17,3)	

* Comparación por grupos de edad.

5.1.5 Respuesta al tratamiento de inducción

A corto plazo encontramos que 233 (58,1%) pacientes lograron RC/RCi, 38 (9,5%) alcanzaron RP, 49 (12,2%) mostraron resistencia y 3 (0,7%) tenían otras respuestas (Tabla 19). La tasa de respuesta global (RC+RCi) fue menor en los pacientes que recibieron Qnl, en comparación con aquellos que recibieron QI, 39,2% y 64,6% respectivamente ($p<0,001$). Así mismo la RC fue alcanzada en 58,1% de los pacientes con uno o dos ciclos de inducción, Cuando se considera solo el primer ciclo de inducción la RC fue de (47,16%).

Al realizar un análisis de las respuestas al tratamiento de acuerdo con el grupo de edad y los AT, se observó que las mejores tasas de respuesta global (RC+RCi), se presentaron en los pacientes <60 años que recibieron QI (68,8%), seguido por la de los pacientes ≥ 60 años que también recibieron QI (53,6%), y las más bajas tasas de respuesta global se observaron en los pacientes ≥ 60 años que recibieron Qnl (39,4%) ($p<0,001$). (Tabla 20).

Tabla 19. Respuesta al tratamiento de acuerdo con el abordaje de tratamiento

Variable	Total	Quimioterapia intensiva	Quimioterapia no intensiva					<i>P</i> ***	<i>P</i> **	<i>P</i> *
			Total	LDAC	HMA					
					Total	Azacitina o decitabina	Venetoclax+ azacitidina			
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)			
Respuesta, n (%)	401 (100)	299 (100)	102 (100)	31 (100)	71 (100)	48 (100)	23 (100)			
TRG (RC + RCi)	233 (58,1)	193 (64,6)	40 (39,2)	13 (41,9)	27 (38)	11 (22,9)	16 (69,5)	0,001	<0,001	<0,001
RC	205 (51,1)	178 (59,6)	27 (26,4)	7 (22,6)	20 (28,2)	7 (14,6)	13 (56,5)			
RCi	28 (7)	15 (5)	13 (12,8)	6 (19,3)	7 (9,8)	4 (8,3)	3 (13)			
RP	38 (9,5)	24 (8)	14 (13,7)	4 (12,9)	10 (14,1)	8 (16,7)	2 (8,7)			
Resistencia	49 (12,2)	30 (10)	19 (18,6)	6 (19,4)	13 (18,3)	13 (27,1)	0 (0)			
Muerte en inducción	70 (17,5)	44 (14,7)	26 (25,5)	8 (25,8)	18 (25,4)	14 (29,2)	4 (17,4)			
Otra	11 (2,7)	8 (2,7)	3 (2,9)	0 (0)	3 (100)	2 (4,2)	1 (4,3)			

* comparación por tipo de quimioterapia, ** comparación por tipo de quimioterapia no intensiva, *** comparación por tipo de hipometilante; TRG Tasa de respuesta global.

Tabla 20. Respuesta al tratamiento de acuerdo con el grupo de edad

Características	Total pacientes	Edad < 60 años		Edad ≥ 60 años		<i>P</i>
		Quimioterapia intensiva	Quimioterapia no intensiva	Quimioterapia intensiva	Quimioterapia no intensiva	
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
TRG (RC + RCi)	233 (58,1)	148 (68,8)	1 (33,3)	45 (53,6)	39 (39,4)	<0,001
RC	205 (51,1)	139 (64,6)	0 (0)	39 (46,4)	27 (27,3)	
RCi	28 (7)	9 (4,2)	1 (33,3)	6 (7,2)	12 (12,1)	
Remisión parcial	38 (9,5)	16 (7,4)	1 (33,3)	8 (9,5)	13 (13,1)	
Resistencia	49 (12,2)	18 (8,4)	0 (0)	12 (14,3)	19 (19,2)	
Muerte en inducción	70 (17,5)	26 (12,1)	1 (33,4)	18 (21,4)	25 (25,3)	
Otra respuesta	11 (2,7)	7 (3,3)	0 (0)	1 (1,2)	3 (3)	

TRG Tasa de respuesta global.

La Tabla 21 ofrece detalles sobre los pacientes que mostraron resistencia durante la fase de inducción, incluyendo datos como su edad y AT, además de su posterior terapia de rescate. La mediana de edad entre los 49 (12,2%) pacientes resistentes fue de 62 años. De este grupo, solo 27 pacientes (55%) tuvieron registrada la respuesta a la terapia de rescate, y de estos 11 (40,7%) lograron la RC+RCi.

En el subgrupo de pacientes < 60 años que recibieron a la inducción QI, se observó la RC+RCi en 9 de 14 pacientes (64,3%), siendo el esquema de quimioterapia FLAG-IDA el más utilizado en 8 de los casos (66,7%). En los ≥60 años y QI en la inducción, solo 1 de 8 (12,5%) logró la RC+RCi con la terapia de rescate y entre aquellos que habían recibido Qni a la inducción, también solo 1 de los 5 pacientes (20%) alcanzó la RC+RCi con la quimioterapia de rescate.

Tabla 21. Descripción de los pacientes con resistencia

Características	Total pacientes		Edad < 60 años		Edad ≥ 60 años			
			Quimioterapia intensiva		Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva	
	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)
Edad, años	62 (52 - 68)		41,5 (33 - 53)		63,6 (62 - 65)		70,5 (67 - 74)	
Respuesta		27 (100)		14 (100)		8 (100)		5 (100)
RC, RCi		11 (40,7)		9 (64,3)		1 (12,5)		1 (20)
RP		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)
Resistencia		5 (18,5)		1 (7,1)		4 (50)		0 (0)
Muerte en inducción		5 (18,5)		1 (7,1)		2 (25)		2 (40)
Recaída/Progresión		1 (3,8)		0 (0)		1 (12,5)		0 (0)
Otra respuesta		5 (18,5)		3 (21,5)		0 (0)		2 (40)
Quimioterapia de Rescate		36 (100)		12 (33,3)		10 (27,8)		14 (38,9)
Terapia de Rescate								
FLAG-IDA		10 (27,9)		8 (66,7)		2 (20)		0 (0)
IDA + Ara-C (3+7)		2 (5,5)		1 (8,3)		1 (10)		0 (0)
MTZ (10-12mg/m ²) + Ara-C(1.000 mgr/m ² /12h)		2 (5,5)		2 (16,7)		0 (0)		0 (0)
Azacitidina		2 (5,5)		0 (0)		2 (20)		0 (0)
FLUGA		2 (5,5)		0 (0)		2 (20)		0 (0)
LDAC		2 (5,5)		0 (0)		1 (10)		1 (7,1)
MTZ+Ara-C (LA FE OLD)		1 (2,8)		0 (0)		1 (10)		0 (0)
EMA (Etoposido+Mitoxantrone+Ara-C)		1 (2,8)		1 (8,3)		0 (0)		0 (0)
Ara-C 1g/m ²		1 (2,8)		0 (0)		0 (0)		1 (7,1)
ITK solo		1 (2,8)		0 (0)		1 (10)		0 (0)
Otro		12 (33,4)		0 (0)		0 (0)		12 (85,8)

En referencia a la mortalidad, entre los 401 pacientes evaluables para la respuesta, 70 (17,5%) fallecieron durante la inducción. Las proporciones de mortalidad del grupo de estudio a los 30 y 60 días fueron del 55 (13,7%) y del 66 (16,4%) respectivamente. Entre los 45 pacientes que exclusivamente recibieron TS, la proporción de mortalidad a los 30 y 60 días después del diagnóstico fue del 38,1% (n=16) y del 54,8 (n=23), respectivamente. Las proporciones de mortalidad para QI a los 30 y 60 días según el tratamiento fueron del 13,04% (n=39) y del 14,3% (n=43) respectivamente y para QnI del 15,6% (n=16) y del 22,5% (n=23) respectivamente.

La Tabla 20 detalló también la mortalidad en pacientes ≥ 60 años, que recibieron QI y QnI, con 21,4% y 25,3%, respectivamente; por el contrario, entre los pacientes < 60 años tratados con QI, la mortalidad fue del 12,1%. Para comparar la proporción de mortalidad según diferentes cortes de edad y el tipo de AT, los datos se dividen en dos categorías con cortes a 60 años y 70 años (Tabla 22). De 97 pacientes ≥ 60 años tratados con QI, fallecieron 19 (19,6%), mientras que de los 129 pacientes en el mismo rango de edad que recibieron QnI, fallecieron 28 (21,7%). Además, entre los 17 pacientes ≥ 70 años tratados con QI, fallecieron 4 (5,9%), mientras que de los 86 pacientes en esa misma categoría de edad que recibieron QnI, fallecieron 16 (18,6%), $p=0,632$. La principal causa de muerte fueron las infecciones en 39(65%), seguido de la hemorragia en 10 (16,7%) pacientes, según la Tabla 23.

Tabla 22. Muerte según quimioterapia y rango de edad de los pacientes

Muerte	Quimioterapia intensiva	Quimioterapia no intensiva	P
	n (%)	n (%)	
Edad ≥ 60 años	97 (42,9)	129 (57,1)	
Si	19 (19,6)	28 (21,7)	-
No	33 (34)	1 (0,7)	
Edad ≥ 70 años	17 (16,5)	86 (83,5)	
Si	4 (5,9)	16 (18,6)	0,632
No	13 (76,5)	70 (81,4)	

Tabla 23. Causa de muerte de acuerdo con el enfoque terapéutico

Causa de muerte en Inducción	Total	Quimioterapia intensiva	Quimioterapia no intensiva	P
	60 (100%)	n= 38 (63,3%)	n = 22 (36,7%)	
Global				0,700*
Infección	39 (65)	25 (65,8)	14 (63,6)	
Shock séptico	29 (74,4)	19 (76)	10 (71,4)	0,862**
Neumonía	6 (15,4)	4 (16)	2 (14,3)	
COVID-19	4 (10,2)	2 (8)	2 (14,3)	
Hemorragia	11 (16,7)	7 (18,4)	3 (16,6)	
Intracraneal	10 (90)	6 (85,7)	3 (100)	1,000**
Pulmonar	1 (10)	1 (14,3)	0 (0)	
Falla orgánica	10 (16,7)	6 (15,8)	4 (18,2)	
Falla renal	1 (10,0)	0 (0)	1 (25,0)	0,714**
Falla multiorgánica	6 (60,0)	4 (66,7)	2(50,0)	
Falla respiratoria	3 (30,0)	2 (33,3)	1 (20,0)	
Otro	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,6)	
No especificada	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-
Otra neoplasia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

* comparación al interior del grupo de quimioterapia intensiva, ** comparación de los abordajes de tratamiento.

5.1.6 Terapia post-remisión

De los 233 pacientes que lograron la RC+RCi, 30 (12,9%) no tenían registrado la terapia post-remisión. El 85,2% que recibieron consolidación, fueron tratados con QI a la inducción y 30 (14,8%) habían recibido Qnl. Todos los 203 pacientes recibieron una consolidación, y 161 (79%) recibieron dos consolidaciones.

En el grupo que recibió QI a la inducción, el esquema Ara-C (3mg/m²/12 días 1, 3, 5) se utilizó en 83 (48%) de los pacientes, seguido por el esquema IDA + Ara-C (3+7) en 40 (23,1%) de los pacientes. Mientras que en el grupo con Qnl inicial, el esquema venetoclax + azacitidina se utilizó en 13 (43,3%) de los pacientes, seguido por esquema FLUGA en 11(36,7%) de los casos (Tabla 24).

Dentro de los 203 que recibieron consolidación, 4 pacientes (1,97%) fueron llevados a auto-TPH, y 35 pacientes (17,2%) a alo-TPH.

Tabla 24. Esquema de quimioterapia de consolidación según AT a la inducción

Esquema de Consolidación	Total	Quimioterapia intensiva	Quimioterapia no intensiva
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Consolidación 1	203 (100)	173 (85,2)	30 (14,8)
Ara-C 3.000 mg/m ² /12 h días 1, 3, 5	83 (40,9)	83 (48)	0 (0)
IDA + Ara-C (3+7)	40 (19,7)	40 (23,1)	0 (0)
Azacitidina	10 (4,9)	6 (3,5)	4 (1,3)
FLUGA	12 (5,9)	1 (0,6)	11 (36,7)
MTZ+Ara-C	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0)
Ara-C bajas dosis	3 (1,5)	2 (1,2)	1 (3,3)
Ara-C 1.000 mg/m ²	11 (5,4)	11(6,4)	0 (0)
Venetoclax + azacitidina	13 (6,4)	0 (0)	13 (43,3)
IDA+Ara-C (3+7) +inhibidor <i>FLT3</i>	3 (1,5)	3 (1,7)	0 (0)
Ara-C + inhibidor <i>FLT3</i>	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0)
Ara-C 3.000 mg/m ² /12h días 1, 2 y 3	5 (2,4)	5 (2,9)	0 (0)
Ara-C 100 mg/m ² x 5	3 (1,5)	3 (1,7)	0 (0)
IDA+Ara-C (2+5)	3 (1,5)	3 (1,7)	0 (0)
Dauno+Ara-C (3+7)	3 (1,5)	3 (1,7)	0 (0)
FLAG-IDA	2 (1)	2 (1,2)	0 (0)
No disponible	9 (4,4)	8 (4,6)	1 (3,3)
Trasplante tras consolidación	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0)
Consolidación 2	161 (100)	143 (100)	18 (100)
Ara-C 3.000 mg/m ² /12 días 1, 3, 5	94 (58,4)	94 (65,7)	0 (0)
Ara-C 1.000 mg/m ²	15 (9,3)	15 (10,5)	0 (0)
Azacitidina	10 (6,2)	6 (84,2)	4 (22,2)
FLUGA	7 (4,3)	0 (0)	7 (38,9)
MTZ+Ara-C	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0)
IDA+Ara-C (3+7)	3 (1,9)	3 (2,1)	0 (0)
Ara-C bajas dosis	2 (1,4)	2 (1,2)	0 (0)
Trasplante alogénico	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0)
Venetoclax + azacitidina	7 (4,4)	1 (0,7)	6 (33,3)
Venetoclax + decitabina	1 (0,6)	0 (0)	1 (5,6)
Ara-C 3.000 mg/m ² /12h días 1, 2 y 3	7 (4,4)	7 (4,9)	0 (0)
Ara-C + Inhibidor <i>FLT3</i>	3 (1,9)	3 (2,1)	0 (0)
No disponible	10 (6,2)	10 (6,3)	0 (0)

Los esquemas de consolidación según la edad se muestran en la Tabla 25, en los pacientes tratados con QI durante la inducción, para los dos grupos de edad, el esquema más común tanto para la primera como para la segunda consolidación fue ACDA. En los pacientes ≥ 60 años, manejados con QnI a la inducción, recibieron con mayor frecuencia, consolidación con venetoclax + azacitidina, seguido de FLUGA.

Tabla 25. Esquema de quimioterapia de consolidación según rango de edad y abordaje de tratamiento a la inducción

Esquema de Quimioterapia	Total Pacientes	Edad < 60 años			Edad ≥ 60 años		
		Total	Quimioterapia Intensiva	Quimioterapia No Intensiva	Total	Quimioterapia Intensiva	Quimioterapia No Intensiva
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Consolidación 1	203 (100)	136 (67)	135 (99,3)	1 (0,7)	67 (33)	38 (56,7)	29 (43,2)
Ara-C 3.000 mg/m ² /12 días 1, 3, 5	83 (40,9)	70 (51,5)	70 (51,9)	0 (0)	13 (19,4)	13 (34,2)	0 (0)
IDA + Ara-C (3+7)	40 (19,7)	35 (25,7)	35 (25,9)	0 (0)	5 (7,5)	5 (13,2)	0 (0)
Azacitidina	10 (4,9)	3 (2,2)	2 (1,5)	1 (100)	7 (10,4)	4 (10,6)	3 (10,3)
FLUGA	12 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (17,9)	1 (2,6)	11 (37,9)
MTZ+Ara-C (LA FE OLD)	1 (0,5)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ara-C bajas dosis	3 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4,5)	2 (5,3)	1 (3,5)
Ara-C 1.000mg/m ²	11 (5,4)	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0)	9 (13,4)	9 (23,7)	0 (0)
Venetoclax + azacitidina	13 (6,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (19,4)	0 (0)	13 (44,8)
IDA+Ara-C (3+7) + Inhibidor <i>FLT3</i>	3 (1,5)	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0)	1 (1,5)	1 (2,6)	0 (0)
Ara-C + Inhibidor <i>FLT3</i>	1 (0,5)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ara-C 3.000 g/m ² /12h días 1, 2 y 3	5 (2,4)	5 (3,7)	5 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ara-C 100 mg/m ² x 5	3 (1,5)	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0)	1 (1,5)	1 (2,6)	0 (0)
IDA+Ara-C (2+5)	3 (1,5)	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0)	1 (1,5)	1 (2,6)	0 (0)
Dauno+Ara-C (3+7)	3 (1,5)	3 (2,2)	3 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FLAG-IDA	2 (1)	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
No disponible	9 (4,4)	7 (5,1)	7 (5,2)	0 (0)	2 (3,0)	1 (2,6)	1 (3,5)
Trasplante tras consolidación	1 (0,5)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Esquema de Quimioterapia	Total Pacientes	Edad < 60 años			Edad ≥ 60 años		
		Total	Quimioterapia Intensiva	Quimioterapia No Intensiva	Total	Quimioterapia Intensiva	Quimioterapia No Intensiva
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Consolidación 2	161 (100)	117 (72,7)	116 (99,2)	1 (0,8)	44 (2,7)	27 (61,4)	17 (38,6)
Ara-C 3.000 mg/m ² /12 días 1, 3, 5	94 (58,4)	82 (70,1)	82 (70,7)	0 (0)	12 (27,3)	12 (44,4)	0 (0)
Ara-C 1.000g/m ²	15 (9,3)	5 (4,3)	5 (4,3)	0 (0)	10 (22,7)	10 (37,1)	0 (0)
Azacitidina	10 (6,2)	4 (3,4)	3 (2,6)	1 (100)	6 (13,6)	3 (11,1)	3 (17,6)
FLUGA	7 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (15,9)	0 (0)	7 (41,2)
MTZ+Ara-C (LA FE OLD)	1 (0,6)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IDA+Ara-C (3+7)	3 (1,8)	3 (2,6)	3 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ara-C bajas dosis	2 (1,4)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	1 (2,3)	1 (3,7)	0 (0)
Venetoclax + azacitidina	7 (4,4)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	6 (13,6)	0 (0)	6 (35,3)
Venetoclax + decitabina	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	1 (5,9)
Ara-C 3.000 mg/m ² /12h días 1, 2 y 3	7 (4,4)	7 (6)	7 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ara-C + Inhibidor <i>FLT3</i>	3 (1,8)	2 (1,7)	2 (1,7)	0 (0)	1 (2,3)	1 (3,7)	0 (0)
Otro (intensivo)	6 (3,7)	6 (5,1)	6 (5,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otro	4 (2,5)	4 (3,4)	4 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trasplante alogénico	1 (0,6)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

De los 66 pacientes trasplantados, 62 eran menores de 60 años, 3 recibieron auto-TPH y 59 alo-TPH; y 4 pacientes ≥ 60 años, recibieron 1 autólogo y 3 alogénicos. En cuanto a la respuesta pre-trasplante 54 pacientes, 4 de los auto-TPH y 50 de los alo-TPH fueron a TPH en RC/RCi. En la evaluación de la respuesta post-TPH, 46 pacientes, 3 autólogos y 43 alogénicos alcanzaron RC. La recaída se presentó en 10 (16%) de los pacientes, 2 de los que recibieron auto-TPH y 8 de alo-TPH. En cuanto a la mortalidad 14 (21,2%) de los pacientes fallecieron (Tabla 26).

Tabla 26. Características de los pacientes que recibieron trasplante

Característica	Total	Autólogo	Alogénico
	n (%)	n (%)	n (%)
Edad, años	66 (100)	4 (6,1)	62 (93,9)
Menor 60	62 (93,9)	3 (75)	59 (95,2)
≥ 60	4 (6,1)	1 (25)	3 (4,8)
Respuesta Pre-TPH	65 (100)	4 (6,1)	61 (93,9)
RC/RCi	54 (83,1)	4 (100)	50 (82)
RP	5 (7,7)	0 (0)	5 (8,2)
Resistencia	5 (7,7)	0 (0)	5 (8,2)
Otra	1 (1,5)	0 (0)	1 (1,6)
Respuesta Pos-TPH	70 (100)	6 (8,6)	64 (91,4)
RC	46 (76,7)	3 (75)	43 (69,3)
Recaída	10 (16,7)	2 (50)	8 (12,9)
Muerte	14 (21,2)	1 (25)	13 (21)
Supervivencia global			
Mediana (IC95%), meses	-	57,7	-
1 año (IC95%), %	94,5 (83,7 - 98,1)	100	94 (82,5 - 98)
5 años (IC95), %	61,9 (43 - 76,1)	50 (0,6-91)	62,7 (43,3 - 77)

La Tabla 27 presenta información sobre el tipo de trasplante en función de la edad y el riesgo citogenético. En pacientes menores de 60 años con riesgo citogenético favorable, el 18,2% recibió alo-TPH, en el grupo de riesgo citogenético intermedio, el 45,3% recibió alo-TPH y 2,7% auto-TPH, y en el grupo de riesgo desfavorable, el 55,6% recibió alo-TPH.

En el caso de pacientes ≥ 60 años, tres trasplantes se llevaron a cabo en pacientes con riesgo citogenético intermedio. Por otro lado, en los grupos de riesgo desfavorable y en los casos en los que no se disponía de los datos del riesgo citogenético, ningún paciente recibió trasplante.

Tabla 27. Tipo de trasplante en función de la edad y el riesgo citogenético

Riesgo citogenético	No TPH	TPH autólogo	TPH alogénico	Total
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Edad < 60 años	63 (55,3)	3 (2,6)	48 (42,1)	114 (100)
Favorable	9 (81,8)	0 (0)	2 (18,2)	11 (9,6)
Intermedio	39 (52)	2 (2,7)	34 (45,3)	75 (65,8)
Desfavorable	4 (44,4)	0 (0)	5 (55,6)	9 (7,9)
No disponible	11 (57,9)	1 (5,3)	7 (36,8)	19 (16,7)
Edad ≥ 60 años	59 (95,2)	1 (1,6)	3 (3,2)	62 (100)
Favorable	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)
Intermedio	41 (93,2)	1 (4,5)	2 (4,5)	44 (71)
Desfavorable	7 (100)	0 (0)	0 (0)	7 (11,3)
No disponible	10 (100)	0 (0)	0 (0)	11 (16,1)

De los 233 pacientes que lograron una RC/RCi, 27 carecían de información sobre recaída. De los 207 restantes con datos disponibles, se observó que 73 pacientes (35,3%) presentaron recaída. Es de relevancia señalar que se identificaron 51 pacientes sometidos a un tratamiento de rescate, de los cuales 17 (33,4%) recibieron FLAG-IDA. Se notó que el 51,9% de los pacientes menores de 60 años fueron tratados con FLAG-IDA, en contraste con el 25% de aquellos de 60 años o más. Únicamente el 92,1% (n=47) contaban con información diligenciada sobre el tipo de respuesta obtenida. Las demás características de los pacientes que recayeron según la edad se describen en la Tabla 28.

Tabla 28. Características de los pacientes en recaída

Características	Total pacientes		Edad < 60 años				Edad ≥ 60 años			
			Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva		Quimioterapia intensiva		Quimioterapia no intensiva	
	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)	Mediana (RIQ)	n (%)
Edad, años	64 (46 - 71)		45 (36 - 53)		-	-	67 (64 - 70)		75 (71 - 78)	
Respuesta		47 (92,1)		24 (51,1)				12 (25,5)		11 (23,4)
RC/RCi		8 (17)		3 (12,5)				5 (41,7)		0 (0)
RP		2 (4,3)		2 (8,3)				0 (0)		0 (0)
Resistencia		16 (34)		10 (41,7)				1 (8,3)		5 (45,5)
Muerte		12 (25,5)		5 (20,8)				5 (41,7)		2 (18,2)
Recaída/Progresión		7 (14,9)		4 (16,7)				0 (0)		3 (27,3)
Otra respuesta		2 (4,3)		0 (0)				1 (8,3)		1 (9)
Quimioterapia de Rescate		51 (69,8)		27 (53)				12 (23,5)		12 (23,5)
FLAG-IDA		17 (33,4)		14 (51,9)				3 (25)		0 (0)
Azacitidina		8 (15,7)		4 (14,8)				3 (25)		1 (8,3)
Venetoclax + azacitidina		6 (11,8)		0(0)				4 (33,4)		2 (16,7)
FLUGA		4 (7,8)		1 (3,7)				1 (8,3)		2 (16,7)
Otro		4 (7,8)		2 (7,4)				1 (8,3)		1 (8,3)
Decitabina		3 (5,9)		0 (0)				0 (0)		3 (25)
FLAG (Ara-C AD)		2 (3,9)		1 (3,7)				0 (0)		1 (8,3)
Otro (intensivo)		2 (3,9)		2 (7,4)				0 (0)		0 (0)
EMA (Etoposido+mitoxantrone+Ara-C)		1 (2)		1 (3,7)				0 (0)		0 (0)
DAV (Dauno+Ara-C+etoposido)		1 (2)		1 (3,7)				0 (0)		0 (0)
Ara-C 1.000 mg/m ²		1 (2)		1 (3,7)				0 (0)		0 (0)
Venetoclax +/- LDAC		1 (1,9)		0 (0)				0 (0)		1 (8,3)
IDA+Ara-C (2+5)		1 (1,9)		0 (0)				0 (0)		1 (8,3)

5.1.7 Resultados a largo plazo

La mediana de seguimiento de los pacientes que continúan con vida fue de 13,9 meses (RIQ: 4,7 – 44,9) y máximo 156 meses para el grupo de QI, y en el grupo de QnI, de 5,5 meses (RIQ: 1,7 – 14,2) y máximo 23 meses. En relación con los resultados a largo plazo, la mediana de SG para toda la cohorte fue de 13,9 meses (IC95%, 11,4 - 16,3), con SG a 1 año de 52,4% (IC95%, 47,7 - 56,9) y a 5 años de 21,9% (IC95%, 17,3 - 26,8), como se observa en la Figura 31 y la Tabla 29.

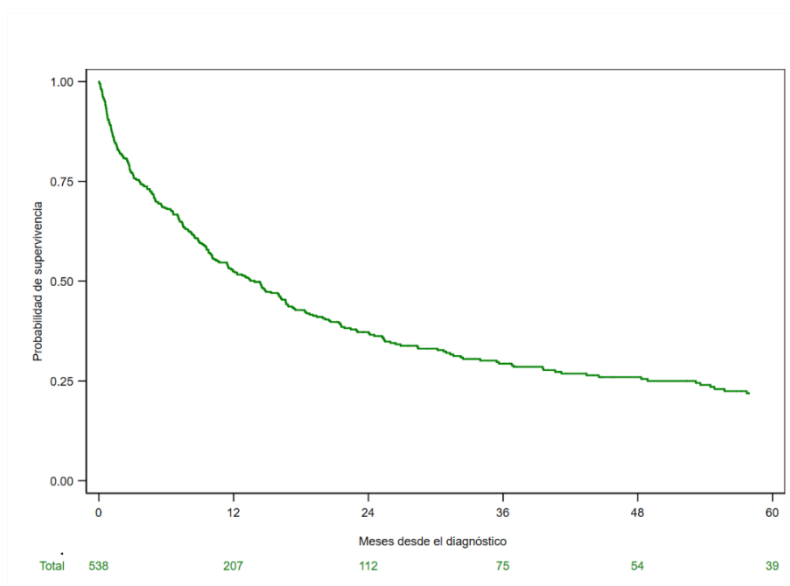


Figura 31. Supervivencia global para el total de pacientes del estudio

La SG según el AT también se detalla en Tabla 29, y muestra que la mediana de SG y la SG a un año fue mayor para el grupo de QI (25,2 meses y 65,8%), en comparación con QnI (8,8 meses y 37,4%) y con TS (1,7 meses y 7,4%). La mediana de la SG para los que recibieron HMA fue de 9,4 meses y la SG a 1 año fue de 42,6%, para los que recibieron azacitidina o decitabina, en comparación con la mediana de la SG de 8,2 meses y la SG de 47,2% para quienes recibieron venetoclax + azacitidina. No se observaron diferencias dentro de este grupo ($p=0,167$).

La Tabla 30 muestra la SG a 1 y 5 años, estratificada por diversas características de los pacientes (sexo, edad, régimen de afiliación de salud, ECOG, comorbilidades, tipo de LMA, AT, respuesta a la inducción, riesgo citogenético).

En resumen, la SG de los pacientes ≥ 60 a 1 y 5 años fue de 35,2% y 5,58% respectivamente, menor a la de los < 60 años a 1 y 5 años de 71,6% y 40% respectivamente ($p < 0,001$). Los pacientes con ECOG ≥ 2 presentaron una SG a 1 y 5

años de 25,4% y 7,3% respectivamente en comparación con los pacientes con ECOG de 0-1 (63,7% y 29,6%), $p < 0,001$. Los pacientes con comorbilidades a 1 y 5 años mostraron una SG a 1 y 5 años de 39,8% y 8,6% respectivamente y aquellos sin comorbilidades la SG a 1 y 5 años fue de 62,9% y 32,3% ($p < 0,001$).

Tabla 29. Supervivencia global del estudio de acuerdo con el abordaje de tratamiento

Variable	Total	Quimioterapia intensiva	Quimioterapia no intensiva					P	Soporte	Valor p***
			Total	LDAC/ FLUGA	HMA					
					Total	Azacitina ó Decitabina	Venetoclax+ azacitidina			
Mediana, meses (IC95%)	13,9 (11,4 - 16,3)	25,2 (19,4 - 32,4)	8,8 (7,0 - 10,2)	7,1 (4,0 - 9,5)	9,4 (7,1 - 14,4)	9,4 (6,0 - 14,4)	8,2 (4,5 – 8,2)	0,057*	1,7 (0,9 - 3,7)	0,167
1 año, % (IC95%)	52,4 (47,7 - 56,9)	65,8 (59,9 - 71,0)	37,4 (28,4 - 46,4)	24,8 (11,8 - 40,1)	43,2 (31,9 - 53,9)	42,6 (30,1 - 54,6)	47,2 (22,4 - 68,6)	0,561***	7,4 (1,9 - 17,9)	
5 años, % (IC95%)	21,9 (17,3 - 26,8)	32,6 (25,8 - 39,5)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -		- -	

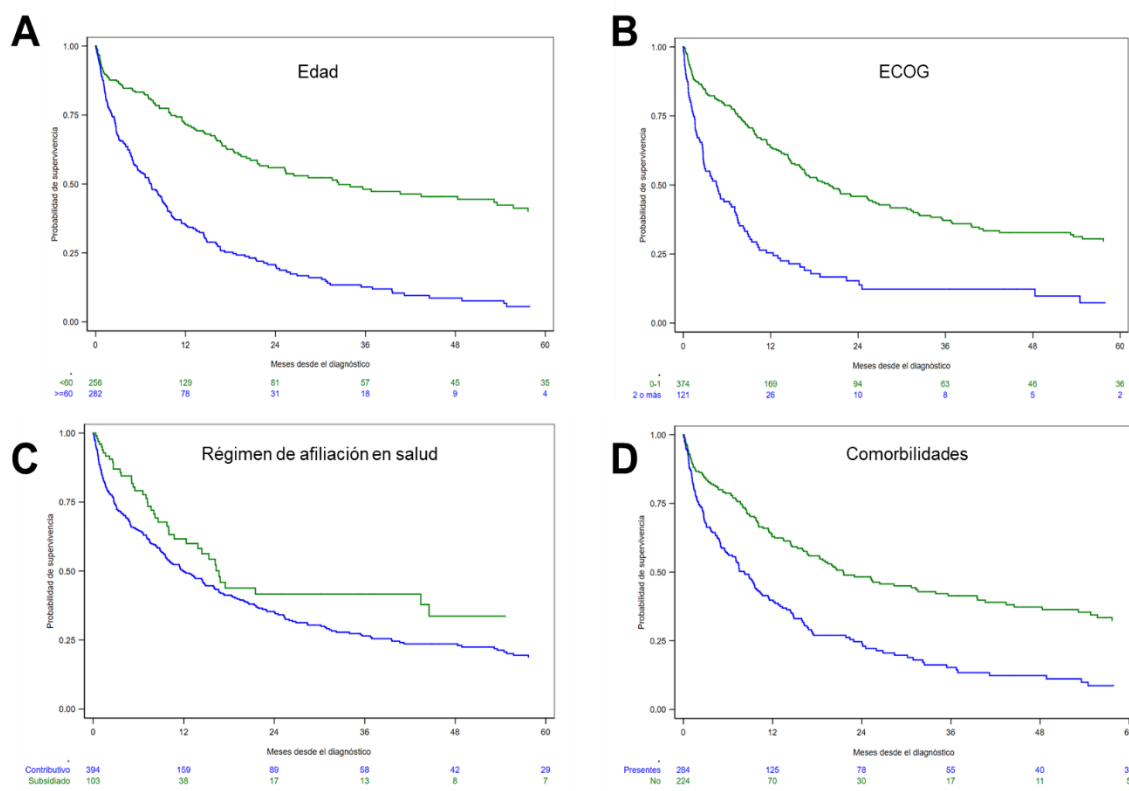
* comparación por tipo de quimioterapia, ** comparación al interior del grupo de quimioterapia no intensiva, *** comparación por tipo de agente hipometilante.

Tabla 30. Supervivencia global estratificada por las características de los pacientes

Característica	Supervivencia 1 año % (IC95%)	Supervivencia 5 años % (IC95%)	Mediana meses (IC95%)	HR (IC95%)	Valor p
Sexo					
Masculino	53,1 (46,5 - 59,3)	23,4 (17,1 - 30,4)	14,4 (10,4 - 16,6)	1,03 (0,82 - 1,28)	0,790
Femenino	51,6 (44,9 - 57,9)	20,3 (14,0 - 27,4)	13,9 (9,8 - 18,3)		
Edad (años)					
Menor 60	71,6 (65,1 - 77,6)	40,0 (31,9 - 48,1)	32,4 (21,6 - 55,7)	2,92 (2,31 - 3,7)	< 0,001
≥ 60	35,2 (29,2 - 41,2)	5,58 (2,4 - 10,5)	7,4 (5,5 - 8,9)		
Régimen de afiliación salud					
Contributivo	49,9 (44,6 - 54,9)	18,8 (14,1 - 24,1)	11,9 (9,6 - 14,9)	0,67 (0,48 - 0,92)	0,015
Subsidiado	61,6 (49,6 - 71,6)	33,6 (19,9 - 47,8)	16,7 (10,7 - 44,5)		
ECOG					
0 - 1	63,7 (58,1 - 68,8)	29,6 (23,4 - 36,1)	20,1 (16,3 - 25,9)	2,72 (2,12 - 3,49)	< 0,001
≥2	25,4 (17,6 - 33,9)	7,3 (2,4 - 15,9)	4,6 (2,7 - 7,1)		

Característica	Supervivencia 1 año % (IC95%)	Supervivencia 5 años % (IC95%)	Mediana meses (IC95%)	HR (IC95%)	Valor p
Comorbilidades					
Si	39,8 (32,9 - 46,6)	8,6 (4,3 - 14,9)	8,2 (5,9 - 10,0)	2,08 (1,65 - 2,61)	< 0,001
No	62,9 (56,4 - 68,7)	32,3 (25,1 - 39,9)	21,6 (16,7 - 31,6)		
Tipo de LMA					
De novo	55,5 (50,4 - 60,5)	23,7 (18,3 - 29,5)	16,2 (12,3 - 19,9)	1,01 (0,98 - 1,03)	0,395
Secundaria	38,9 (28,6 - 49,1)	13,6 (6,9 - 22,4)	7,7 (6,4 - 11,4)		
Tipo de LMA Secundaria					
LMA-t	34,7 (19,2 - 50,6)	9,6 (1,9 - 25,1)	7,1 (3,6 - 13,5)	0,83 (0,51 - 1,35)	0,459
SMD/NMP	55,6 (50,4 - 60,5)	23,7 (18,3 - 29,5)	8,8 (6,4 - 14,4)		
Respuesta Inducción					
RC/RCi	75,6 (69 - 80,9)	34,2 (26,0 - 42,5)	31,3 (21,9 - 41,2)	0,27 (0,21 - 0,34)	< 0,001
Otra	28,9 (22,7 - 35,4)	8,9 (4,7 - 14,5)	4,7 (2,7 - 7)		
Riesgo Citogenético					
Favorable (Bajo)	87,5 (58,6 - 96,7)	77,7 (44,2 - 92,5)	-	4,83 (1,54 - 15,12)	0,01
Intermedio	59,9 (53,4 - 65,8)	22,9 (16,5 - 30,0)	17,2 (14,4 - 21,9)		
Adverso (Alto)	43,4 (28,3 - 57,7)	17,1 (5,6 - 33,8)	9,5 (7,1 - 18,4)		
Abordaje de tratamiento					
Quimioterapia intensiva	65,8 (59,9 - 71)	32,6 (25,8 - 39,5)	25,2 (19,4 - 32,4)	2,67 (2,05 - 3,47)	< 0,001
Quimioterapia no intensiva	37,4 (84,2 - 46,4)	-	8,9 (7 - 10,3)		
Soporte	9,85 (3,14 - 21,2)	-	1,8 (0,9 - 3,7)		
Consolidación					
Si	77,5 (70,5 - 82,9)	35,9 (26,8 - 45,0)	33,9 (23,0 - 53,6)	0,32 (0,25 - 0,41)	< 0,001
No	35,9 (30,2 - 41,6)	12,4 (8,1 - 17,8)	7,2 (5 - 8,8)		
Trasplante en RC/RCi (TPH)					
Alo-TPH	97,4 (73,4 - 99,6)	62,9 (40,8 - 78,7)	-	0,23 (0,12 - 0,44)	< 0,001
Auto-TPH	100,0	50,0 (0,6 - 91,0)	57,7		
No Trasplante	69,9 (60,5 - 77,5)	24,1 (15,2 - 34,1)	20,5 (15,9 - 25,5)		

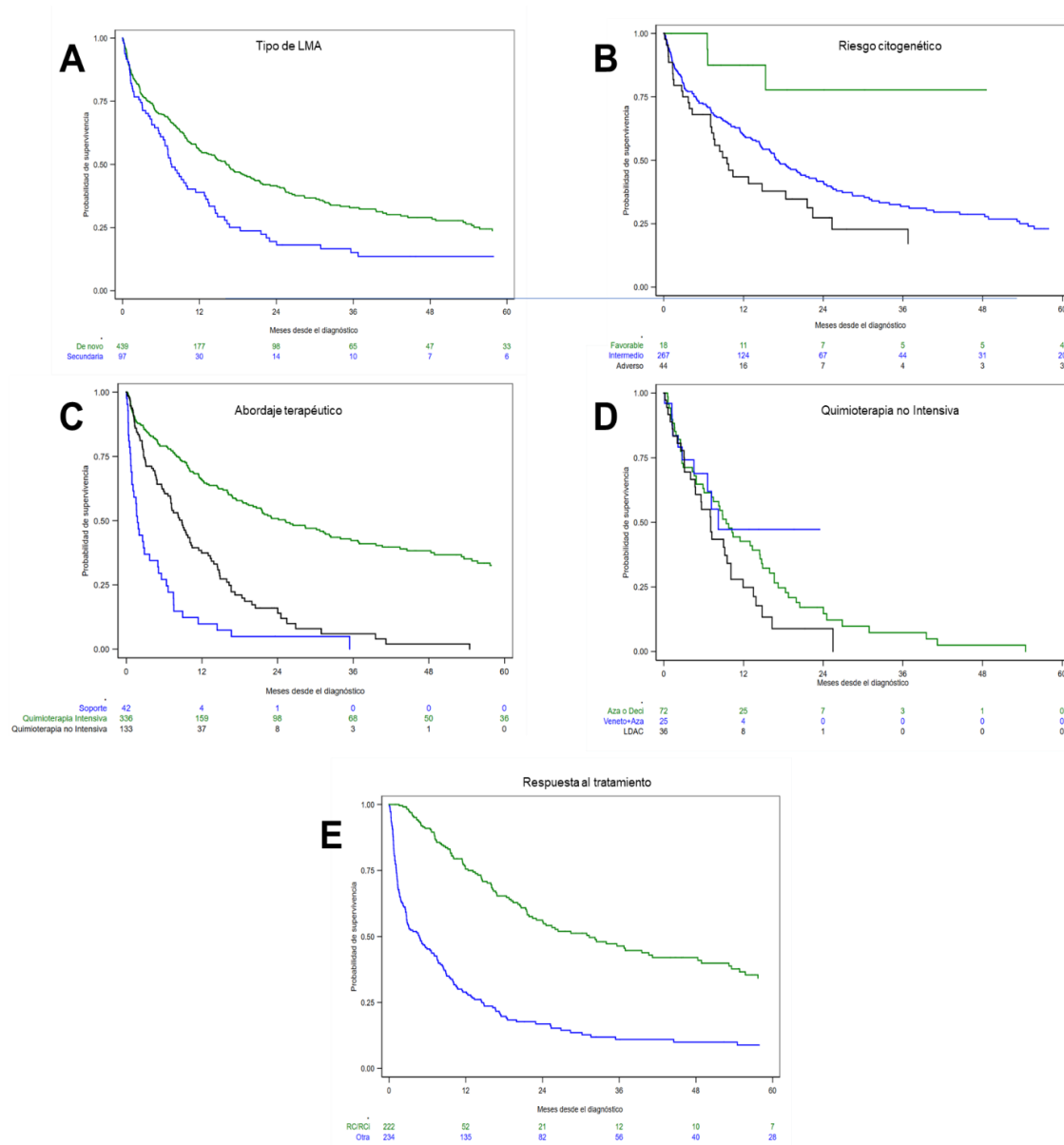
Los resultados desvelan que presentaron mayor SG a 5 años los pacientes que en el momento del diagnóstico tenían una edad menor a 60 años: 40,0% (IC95% 31,9 - 48,1), recibían atención en salud bajo el régimen subsidiado: 33,6% (IC95% 19,9 - 47,8), un ECOG $\geq$ 2: 29,6% (IC95% 23,4 - 36,1) y no presentaban comorbilidades: 32,3% (IC95% 25,1 - 39,9), como se puede observar en la Figura 32.



A. Edad; B. ECOG; C. Servicios de salud; D. Comorbilidades al Tratamiento.

Figura 32. Supervivencia global según características al diagnóstico

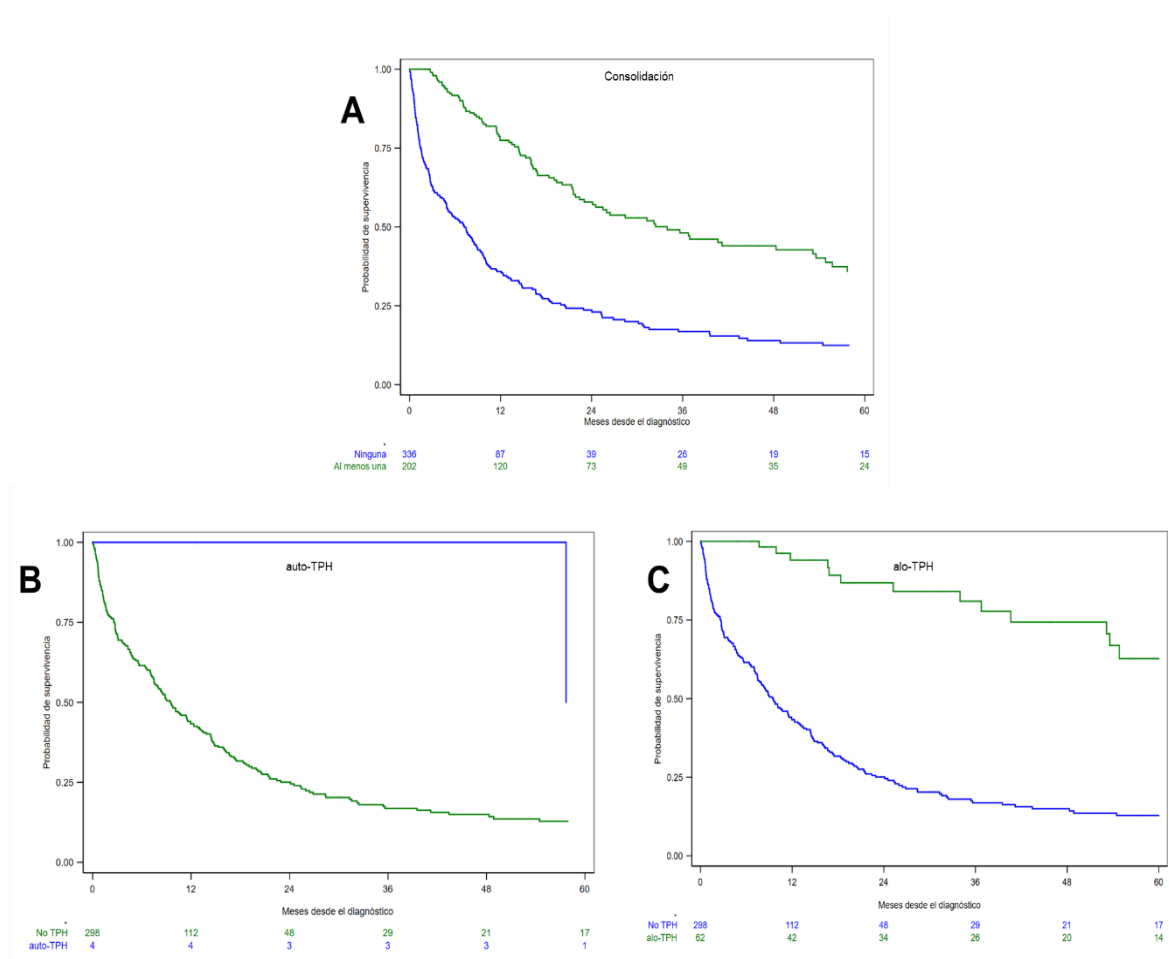
De otra parte, como se puede observar en la Figura 33 también presentaron mayor SG a 5 años los pacientes que en el momento del tratamiento presentaban LMA *de novo*: 23,7% (IC95% 18,3 - 29,5), riesgo citogenético favorable: 77,7% (IC95% 44,2 - 92,5) y recibieron como tratamiento QI: 32,6% (IC95% 25,8 - 39,5).



A. Tipo de LMA; **B.** Riesgo Citogenético; **C.** Abordaje de tratamiento; **D.** Quimioterapia No Intensiva; **E.** Respuesta al Tratamiento.

Figura 33. Supervivencia global según características de riesgo y tratamiento

Finalmente, como se observa en la Figura 34 también presentaron mayor SG a 5 años quienes recibieron terapia de consolidación: 35,9% (IC95% 26,8 - 45,0) y recibieron alo-TPH: 62,9% (IC95% 40,8 - 78,7).



A. Consolidación; B. auto-TPH; C. alo-TPH.

Figura 34. Supervivencia global según tratamiento post-remisión

El análisis bivariable mostró que los pacientes con edad ≥ 60 años (HR: 2,92; $p < 0,001$), ECOG ≥ 2 (HR: 2,72; $p < 0,001$), comorbilidades (HR: 2,08; $p < 0,001$, riesgo citogenético desfavorable (intermedio/adverso) (HR: 4,83; $p = 0,01$) y que recibieron quimioterapia no intensiva como abordaje de tratamiento (HR: 2,67; $p < 0,001$), tuvieron mayor mortalidad. Mientras que los pacientes que pertenecían al régimen de afiliación subsidiado (HR: 0,67; $p = 0,015$), quienes alcanzaron RC/RCi en inducción (HR: 0,27; $p < 0,001$), recibieron alguna consolidación (HR: 0,32; $p < 0,001$) o fueron llevados a TPH (HR: 0,23; $p < 0,001$), tuvieron menor mortalidad, como se observa en la Figura 35.

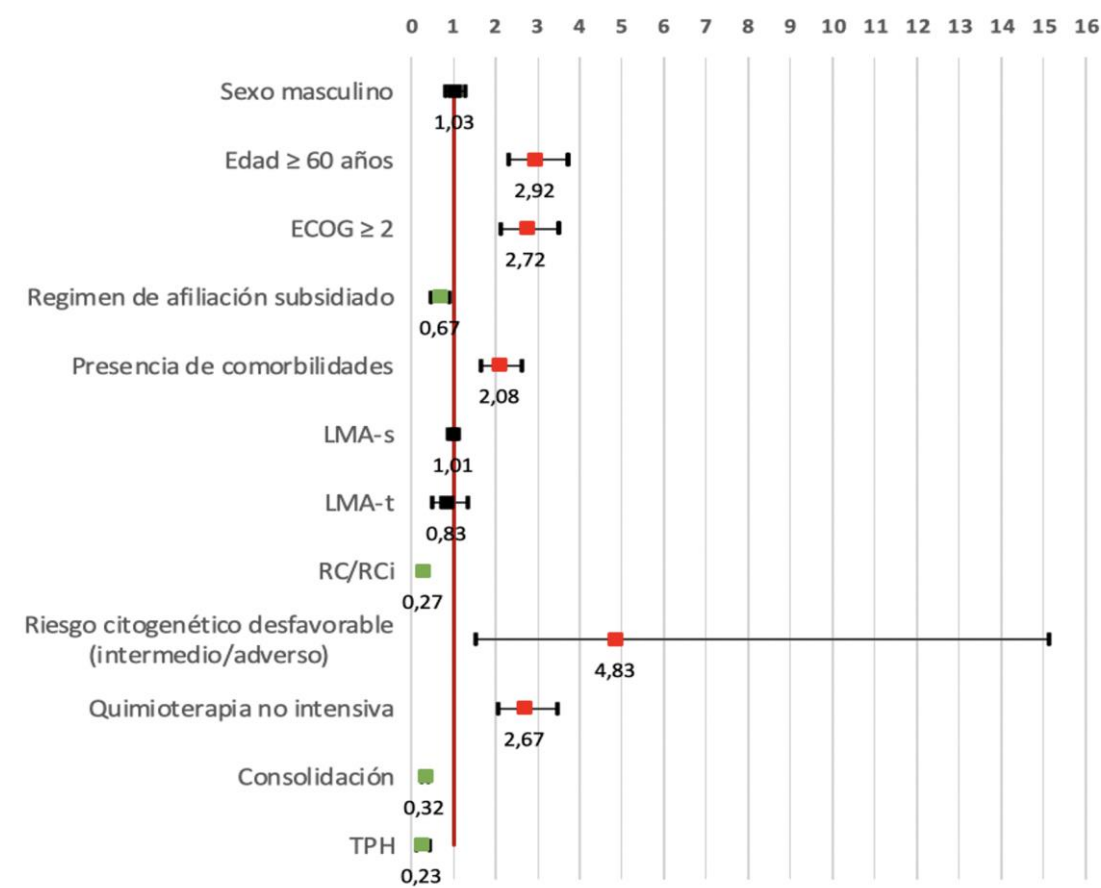


Figura 35. Hazard Ratio para factores asociados a mortalidad en los pacientes del estudio

Supervivencia libre de recaída

En el análisis de SLR a uno y cinco años de seguimiento, se identificó que los pacientes menores de 60 años (87,0% y 67,5%, $p < 0,001$), aquellos con puntaje de ECOG entre 0-1 (86,0% y 60,6%, $p < 0,001$), los pacientes sin comorbilidades (73,1% y 59,1%, $p = 0,029$), y quienes recibieron quimioterapia intensiva (86,6% y 61,4%, $p < 0,001$) y alo-TPH (97,7% y 84,7%, $p < 0,001$), presentaron una SLR superior. De igual manera, al evaluar la SLR en función del riesgo citogenético, se observó que tanto a un año como a cinco años de seguimiento, los pacientes con riesgo favorable mostraron una SLR óptima, la cual se mantuvo lo largo del tiempo (90,9% y 56,9%, $p = 0,01$), Tabla 31.

La supervivencia para los pacientes que recayeron fue de 8,03% (2,8% - 16,7%) con una mediana de 16,0 (12,3 - 21,4) meses y para quienes no presentaron recaída fue de 53,9 (41,7 - 64,7) meses, Figura 36.

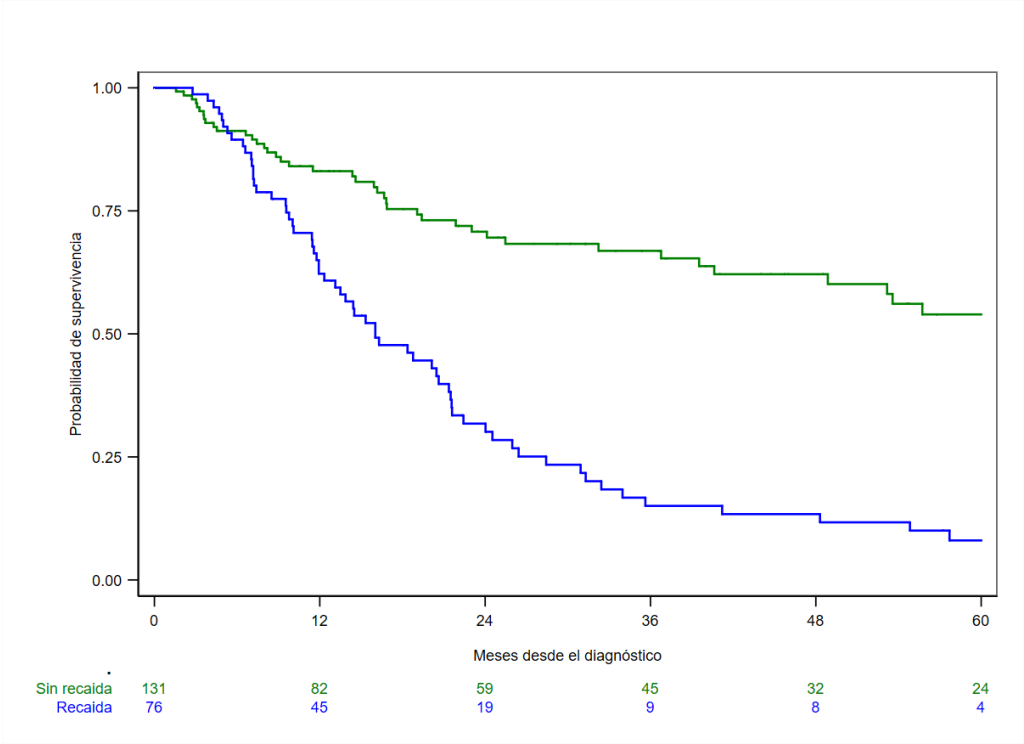


Figura 36. Supervivencia global de acuerdo con la presentación de recaída

Tabla 31. Supervivencia libre de recaída para los pacientes del estudio

Característica	Supervivencia 1 año % (IC95%)	Supervivencia 5 años % (IC95%)	Mediana meses (IC95%)	HR (IC95%)	Valor p
Sexo					
Masculino	81,6 (71,2 - 88,5)	54,7 (40,5 - 66,8)	-	1,08 (0,66 - 1,78)	0,747
Femenino	79,1 (69,0 - 86,2)	52,0 (37,9 - 64,3)	-		
Edad (años)					
Menor 60	87,0 (78,8 - 92,1)	67,5 (55,1 - 77,2)	-	3,43 (2,08 - 5,67)	< 0,001
≥ 60	67,6 (54,2 - 77,9)	27,3 (14,0 - 42,4)	17,6 (12,9 - 29,1)		
Régimen de afiliación salud					
Contributivo	80,5 (72,5 - 86,5)	52,4 (40,9 - 62,7)	-	0,88 (0,43 - 1,78)	0,725
Subsidiado	79,2 (59,2 - 90,1)	61,7 (37,6 - 78,8)	-		
ECOG					
0 - 1	86,0 (79,1 - 90,8)	60,6 (49,8 - 69,9)	-	5,09 (2,81 - 9,25)	< 0,001
≥2	37,6 (15,9 - 59,5)	-	8,9 (4,6 - 20,8)		
Comorbilidades					
Si	73,1 (58,6 - 83,3)	42,1 (25,5 - 57,8)	27 (15,8 - 27)	1,78 (1,06 - 2,99)	0,029
No	84,2 (76,1 - 89,8)	59,1 (46,6 - 69,5)	-		
Tipo de LMA					
De novo	79,9 (72,3 - 85,6)	55,7 (44,8 - 65,3)	-	1,58 (0,86 - 2,92)	0,139
Secundaria	82,2 (62,2 - 92,2)	43,0 (22,1 - 62,4)	20,8 (15,3 - 20,8)		
Tipo de LMA Secundaria					
LMA-t	76,7 (43,1 - 92,0)	29,2 (5,3 - 59,7)	15,8 (4,6 - 15,8)	0,59 (0,19 - 1,77)	0,347
SMD/NMP	85,1 (52,3 - 96,1)	47,3 (17,8 - 72,3)	20,8 (15,3 - 20,8)		
Riesgo Citogenético					
Favorable (Bajo)	90,9 (50,8 - 98,7)	90,9 (50,8 - 98,7)	-	5,11 (0,7 - 37)	0,01
Intermedio	80,1 (71,3 - 86,5)	56,9 (44,7 - 67,4)	-		
Adverso (Alto)	71,3 (44,1 - 87,0)	45,9 (18,4 - 69,5)	20,8 (6,8 - 20,8)		

Característica	Supervivencia 1 año % (IC95%)	Supervivencia 5 años % (IC95%)	Mediana meses (IC95%)	HR (IC95%)	Valor p
Abordaje de tratamiento					
Quimioterapia intensiva	86,6 (79,7 - 91,3)	61,4 (50,6 - 70,5)	-	5,49 (3,16 - 9,52)	< 0,001
Quimioterapia no intensiva	47,3 (27,8 - 64,5)	-	10,8 (6,8 - 15,8)		
Consolidación					
Si	82,4 (75,3 - 87,6)	54,8 (44,2 - 64,2)	-	0,56 (0,28 - 1,12)	0,104
No	63,7 (38,1 - 81,0)	44,6 (21,0 - 65,9)	16,2 (8,9 - 16,2)		
Trasplante en RC/RCi (TPH)					
alo-TPH	97,7 (84,6 - 99,7)	84,7 (61,3 - 94,5)	-	0,36 (0,21 - 0,59)	< 0,001
auto-TPH	-	66,7 (5,4 - 94,5)	-	0,31 (0,04 - 2,25)	0,247
No trasplante	68,5 (58,0 - 76,8)	36,9 (25,3 - 48,6)	25,5 (16,2 - 45,2)		

En el análisis bivariante se evidenció que, los pacientes con edad ≥ 60 años (HR: 3,43; $p < 0,001$), ECOG ≥ 2 (HR: 5,09; $p < 0,001$), comorbilidades (HR: 1,78; $p = 0,029$, y quienes recibieron quimioterapia no intensiva como abordaje de tratamiento (HR: 5,49; $p < 0,001$), presentaron mayor recaída. Por otro lado, los pacientes que fueron sometidos a alo-TPH (HR: 0,36; $p < 0,001$), presentaron menos recaídas, Figura 37.

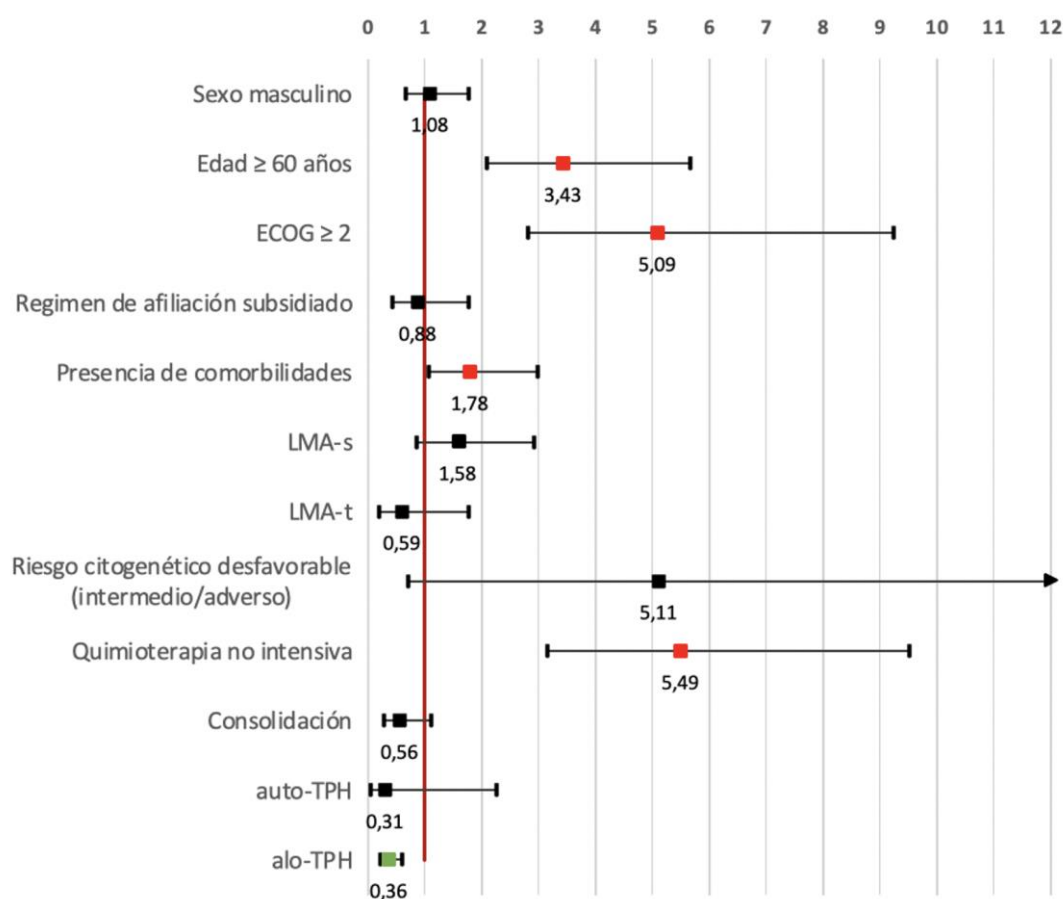


Figura 37. Factores asociados negativamente a sobrevida libre de recaída en los pacientes del estudio

Supervivencia libre de evento

La SLE a 1 año fue de 48,9% (IC95% 44,2 – 53,4) y para un seguimiento a 5 años fue de 19,4% (IC95% 15,0 – 24,2), con una mediana para SLE de 11,4 meses (IC95% 9,4 – 14,3). En análisis detallados para SLE, según las diferentes variables del estudio tanto a un año como a cinco años, se observaron resultados sobresalientes en grupos específicos de pacientes, como es el caso para pacientes menores de 60 años, con ausencia de comorbilidades, LMA *de novo*, los tratados con QI, quienes alcanzaron RC/RCi, y aquellos que se sometieron a consolidación y alo-TPH Tabla 32.

Tabla 32. SLE para los pacientes del estudio

Característica	Supervivencia 1 año % (IC95%)	Supervivencia 5 años % (IC95%)	Mediana meses (IC95%)	HR (IC95%)	Valor p
Sexo					
Masculino	48,1 (41,5 - 54,4)	20,6 (14,5 - 27,5)	11,8 (8,9 - 14,9)	0,99 (0,8 - 1,24)	0,984
Femenino	49,7 (43,0 - 56,0)	18,16 (12,25 - 25,0)	11,4 (8,5 - 17)		
Edad (años)					
Menor 60	66,0 (59,1 - 71,8)	35,0 (27,2 - 42,8)	21,7 (17,2 - 33,5)	2,52 (2 - 3,16)	< 0,001
≥ 60	33,4 (27,5 - 39,5)	5,3 (2,3 - 10,2)	6,5 (5 - 8,3)		
Régimen de afiliación salud					
Contributivo	46,4 (41,1 - 51,6)	17,0 (12,4 - 22,1)	10,1 (8,1 - 13,2)	0,71 (0,52 - 0,97)	0,03
Subsidiado	58,8 (46,7 - 69,0)	30,3 (17,8 - 43,7)	15,9 (8,6 - 23,4)		
ECOG					
0 - 1	59,7 (53,9 - 64,9)	26,5 (20,6 - 32,8)	16,6 (14,4 - 21,3)	2,56 (2,01 - 3,28)	< 0,001
≥2	23,4 (15,9 - 31,8)	6,3 (2,1 - 14,1)	4,5 (2,7 - 6,4)		
Comorbilidades					
Si	36,4 (29,6 - 43,2)	7,2 (3,3 - 13,1)	7,4 (5,5 - 9,3)	1,99 (1,59 - 2,5)	< 0,001
No	59,9 (53,3 - 65,9)	29,4 (22,5 - 36,8)	18,8 (14,4 - 25,0)		
Tipo de LMA					
De novo	51,9 (46,6 - 56,8)	21,5 (16,3 - 27,1)	14,2 (10,4 - 17)	1,56 (1,2 - 2,02)	0,001
Secundaria	37,2 (27,0 - 47,4)	11,2 (5,2 - 19,7)	7 (5,5 - 9,4)		
Tipo de LMA Secundaria					
LMA-t	35,6 (19,7 - 51,8)	10,5 (2,2 - 26,4)	7 (4,5 - 13,3)	1,01 (0,62 - 1,64)	0,96
SMD/NMP	37,1 (23,6 - 50,7)	1,0 (3,2 - 2,1)	7,1 (5,5 - 12,6)		
Respuesta Inducción					
RC/RCi	71,8 (65,0 - 77,5)	31,1 (23,3 - 40,0)	23,7 (19,8 - 35,1)	0,27 (0,21 - 0,34)	< 0,001
Otra	24,8 (19,0 - 31,1)	6,3 (2,8 - 11,7)	3,3 (2,6 - 5,5)		
Riesgo Citogenético					
Favorable (Bajo)	87,5 (58,6 - 96,7)	62,2 (23,5 - 85,6)	-	3,9 (1,45 - 10,5)	0,07
Intermedio	54,9 (48,3 - 60,9)	20,2 (14,1 - 27,0)	14,9 (11,4 - 18,8)		
Adverso (Alto)	38,5 (23,9 - 52,9)	14,9 (4,8 - 30,2)	8,7 (4,9 - 14,6)		

Característica	Supervivencia 1 año % (IC95%)	Supervivencia 5 años % (IC95%)	Mediana meses (IC95%)	HR (IC95%)	Valor p
Abordaje de tratamiento					
Quimioterapia intensiva	60,5 (54,5 - 66,0)	28,8 (22,3 - 35,5)	21,1 (15,9 - 25,1)	2,37 (1,83 - 3,06)	< 0,001
Quimioterapia no intensiva	36,0 (27,2 - 44,9)	2,1 (0,2 - 9,3)	8,1 (6 - 9,6)		
Soporte	10,1 (3,2 - 21,7)	5,0 (0,9 - 14,9)	1,9 (0,9 - 3,6)		
Consolidación					
Si	74,8 (67,6 - 80,7)	33,2 (24,5 - 42,1)	28 (21,3 - 37,5)	0,31 (0,25 - 0,4)	< 0,001
No	31,9 (26,4 - 37,5)	6,1 (2,0 - 13,6)	5,8 (4,5 - 7,6)		
Trasplante en RC/RCi (TPH)					
alo-TPH	88,4 (77,1 - 94,3)	52,6 (34,5 - 67,9)	-	0,46 (0,37 - 0,59)	< 0,001
auto-TPH	100,0	66,7 (5,4 - 94,5)	-	0,13 (0,02 - 0,97)	0,047
No trasplante	39,5 (33,6 - 45,2)	10,8 (6,9 - 15,7)	8,5 (7,3 - 10,0)		

Finalmente, al evaluar la SLE, se identificó que factores como la edad ≥ 60 años (HR: 2,52; $p < 0,001$), ECOG ≥ 2 (HR: 2,56; $p < 0,001$), la presencia de comorbilidades (HR: 1,99; $p < 0,001$), la LMA-s (HR: 1,56; $p = 0,001$), el riesgo citogenético desfavorable (intermedio/adverso) (HR: 3,9; $p = 0,07$) y recibir quimioterapia no intensiva (HR: 2,37; $p < 0,001$), se relacionaron estadísticamente con una menor SLE. Mientras que factores como el régimen de afiliación subsidiado (HR: 0,71; $p = 0,03$), alcanzar RC/RCi (HR: 0,27; $p < 0,001$), recibir consolidación (HR: 0,31; $p < 0,001$) y haber sido llevado a alo-TPH (HR: 0,46; $p < 0,001$) o auto-TPH (HR: 0,13; $p = 0,047$), se relacionaron estadísticamente con mayor SLE, Figura 38.

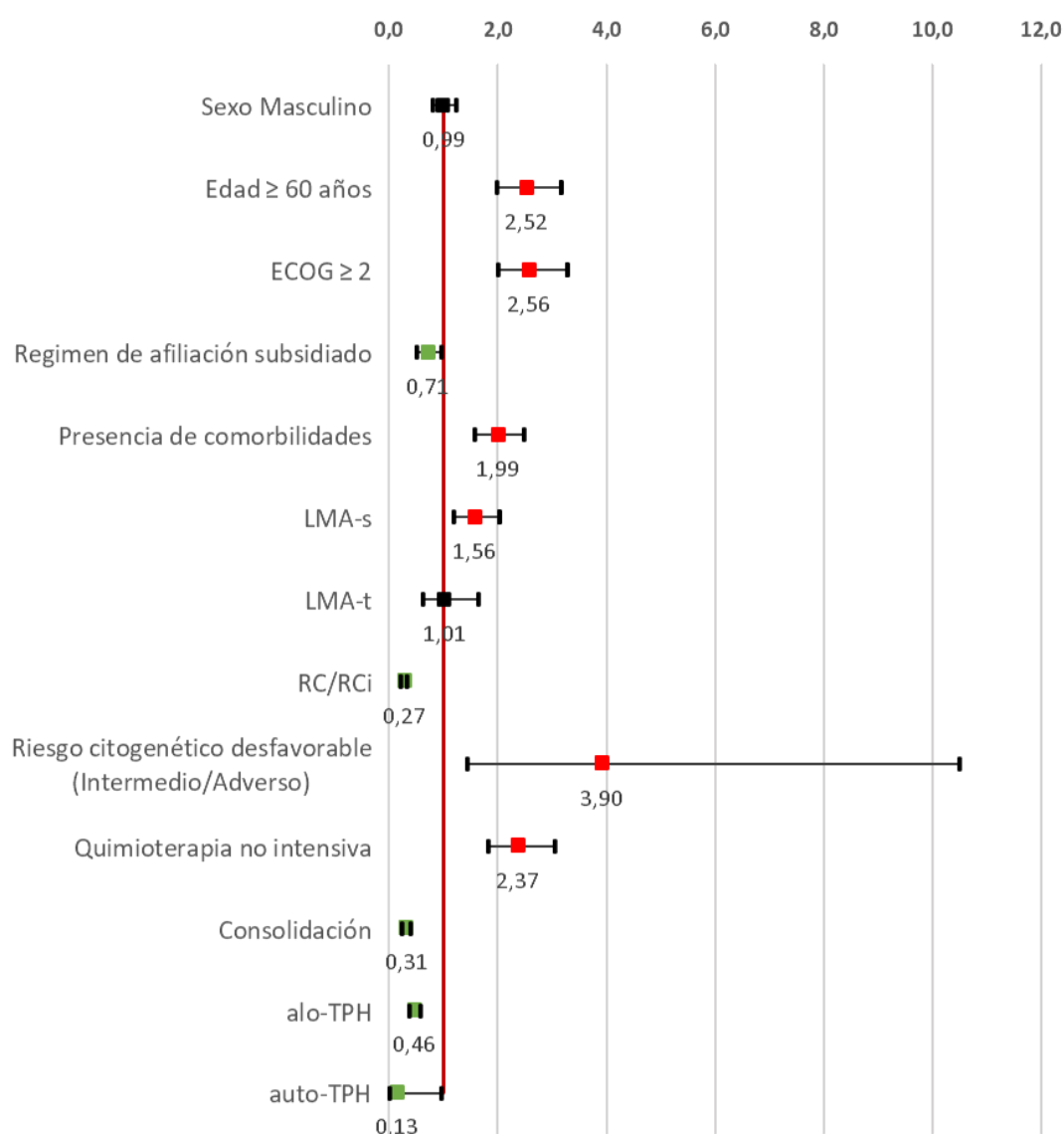


Figura 38. Factores asociados negativamente a la SLE en los pacientes del estudio

6 DISCUSIÓN

Este estudio analizó exhaustivamente pacientes diagnosticados con LMA, entre 2004 y 2023, de 17 hospitales en Colombia, incluyendo 560 pacientes, el mayor conjunto de datos recopilados sobre esta enfermedad hasta la fecha en el país. Esta serie difiere del registro nacional de la CAC no solo cuantitativamente (representa el 32% de los casos de LMA reportados en la misma), también cualitativamente debido a la metodología y la selección específica de hospitales con participación de hematólogos afiliados a la agremiación nacional de profesionales de esta especialidad (ACHO). Esta selección, si bien aseguró la calidad de los datos, limitó la cantidad de pacientes, introduciendo posiblemente cierto sesgo en los resultados al omitir la participación de instituciones con hematólogos no afiliados. El estudio resalta la necesidad de mejorar y ampliar el registro de pacientes con LMA en Colombia, destacando la importancia de alianzas como PETHEMA-RENEHOC para estimular, desarrollar y mantener un registro nacional más completo y extrapolable a la realidad de Colombia.

La mediana de edad de los pacientes fue de 60 años, diferente a los resultados de otros registros nacionales. Encontramos medianas de edad más altas en lugares como Suiza y Estados Unidos, países que suelen tener una expectativa de vida superior y un acceso más amplio a los servicios de salud comparativamente con Colombia; y medianas más bajas en países como India, Argelia y México, con los cuales es posible que esta disparidad no solamente se explique por una menor expectativa de vida y una demografía más joven, si no también que en estos lugares los pacientes de mayor edad no accedan de manera adecuada a servicios diagnósticos y terapéuticos (National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, 2022a; Juliusson *et al*, 2009b; Bekadja *et al*, 2011; Philip *et al*, 2015; Demichelis-Gómez *et al*, 2020).

En relación con el género, se observa un predominio de hombres sobre mujeres, corroborando tendencias documentadas en estudios internacionales. Este patrón, que se intensifica con la edad, refleja un riesgo incrementado para los hombres a partir de los 50 años, de la misma manera consistente con publicaciones previas (Récher *et al*, 2022; Talati *et al*, 2020; Juliusson *et al*, 2009a; National Cancer Institute, 2023),

En relación con la etiología de la LMA, los resultados de este estudio revelan que el 17,9% de los pacientes analizados presentaron LMA-s, una categoría que comúnmente se asocia con un pronóstico desfavorable (Martínez-Cuadrón *et al*, 2022). La incidencia fue inferior en nuestra serie respecto al de pacientes ibéricos de PETHEMA (27,9%), probablemente porque nuestra serie constaba de pacientes más jóvenes. Es importante señalar que aproximadamente la mitad de los pacientes con LMA-s tienen historial de

tratamiento previo para otras neoplasias, y resaltando que al ser el cáncer de seno la segunda neoplasia más frecuente en Colombia, se acentúa la necesidad de un seguimiento estrecho en estas pacientes, en colaboración con los oncólogos. Desafortunadamente en el registro no se incluyeron datos sobre exposición laboral o ambiental, ni sobre antecedentes familiares de LMA, que nos permitan medir estos factores de riesgo para padecer de LMA.

En la evaluación inicial de pacientes con LMA, el ECOG se presenta como un indicador crucial. En nuestra investigación, observamos que más del 90% de los pacientes evaluados tenían una puntuación de ECOG registrada, y la mayoría de ellos (75,2%) exhibían un estado funcional favorable (ECOG 0-1). Se destacó una tendencia en la cual los pacientes menores de 60 años mostraban puntuaciones más favorables, y con el progreso de la edad, una desmejora en el ECOG. El ECOG, junto con la edad y las comorbilidades, constituyen herramientas útiles en el mundo real para determinar la intensidad del tratamiento. Aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio tenían comorbilidades, siendo la hipertensión arterial, la diabetes y las cardiopatías las más destacadas. La frecuencia de comorbilidades al igual que el ECOG, aumenta proporcionalmente con la edad.

Este estudio resalta la importancia de la fiebre, el sangrado y las infecciones en los primeros signos de LMA. Dos tercios de los pacientes mostraron hemoglobina menor de 10 g/dL, aproximadamente un 20% presentaban trombocitopenia severa y casi la mitad debutaron con leucocitos mayores a 10×10^9 dL/L al diagnóstico. Es determinante identificar y tratar rápidamente las complicaciones infecciosas y hemorrágicas mientras se confirma el diagnóstico de LMA, así como no demorar en exceso el inicio del tratamiento, especialmente en los pacientes más jóvenes y aquellos con formas más proliferativas (Castaneda-Avila *et al*, 2022; Sekeres *et al*, 2009).

En Colombia, el diagnóstico de la LMA se realiza mayormente utilizando el criterio morfológico del 20% de blastos, siendo la disponibilidad de pruebas complementarias subóptima. Así, la disponibilidad de pruebas citogenéticas y moleculares es limitada en varios hospitales, con solo un 64,5% de pacientes sometidos a análisis de cariotipo y más del 50% con resultados normales. Aunque la frecuencia de estas pruebas ha aumentado, no hay registros generalizados de estudios más específicos como *isocitrate dehydrogenases 1 and 2 (IDH1/2)*, *TP53*, *c-KIT receptor tyrosine kinase (c-KIT)* o paneles de genes por *Next-generation sequencing (NGS)*, principalmente debido a su alto costo, lo que restringe su acceso en la mayoría de los centros médicos.

En este estudio, se destaca que la mayoría de los pacientes tienen clasificación morfológica FAB, mientras solo el 15% cuenta con la clasificación de la OMS 2008,

principalmente debido a la falta de estudios genéticos y moleculares. La clasificación FAB sigue siendo valiosa en nuestro entorno clínico, especialmente para identificar subtipos específicos de LMA, como la LPA, donde el tratamiento temprano es crucial debido a la coagulopatía en esta enfermedad, potencialmente curable. Asimismo, proporciona los criterios para identificar el subtipo LMA M5 de la FAB, el cual está vinculado a un pronóstico desfavorable (Segeren & Van 't Veer, 1996).

Estos mismos análisis, ponen de manifiesto, nuestra realidad en cuanto a las limitaciones para la clasificación detallada de los grupos genéticos de la LMA en Colombia. Solo se pudo llevar a cabo la clasificación según el *MRC* en un 64,3% de los pacientes. Además, se notó una considerable carencia de estudios genéticos convencionales y moleculares, con solo el 30% de los pacientes examinados para *FLT3* y un 17,8% para mutaciones en *NPM1*. Esto se traduce en una dificultad para la realización de diagnósticos precisos en la LMA y deficiencia o ausencia de la estratificación de riesgo, con un impacto directo en la posibilidad de realizar una adecuada selección de las opciones terapéuticas disponibles, incluyendo el TPH en LMA. Esto subraya con urgencia la necesidad de mejorar la obtención de información genética convencional y molecular para permitir diagnósticos más precisos y terapias más efectivas.

La mayoría de los pacientes que participaron fueron tratados con QI y los resultados son coherentes con los hallazgos de otros investigadores, como Wang et al, Medeiros et al, y Demichelis et al, quienes encontraron que el 62,8%, 62%, y 80,2%, respectivamente, de los pacientes en sus estudios también recibieron tratamiento con QI. La mayor frecuencia en el registro de Demichelis et al, de tratamiento con QI, así como una mediana para la edad más baja, podrían estar relacionadas con un posible sesgo en la atención hacia pacientes más jóvenes en los servicios hematológicos. En nuestro estudio, observamos que el esquema "3+7" fue el más comúnmente empleado entre los pacientes que recibieron tratamiento con QI (Wang *et al*, 2021; Medeiros *et al*, 2019; Demichelis-Gómez *et al*, 2020).

Por otro lado, los HMA fueron el esquema más común entre los pacientes con QnI, la frecuencia de utilización de la azacitidina fue notablemente superior a la de la decitabina. Estos porcentajes coinciden estrechamente con los hallazgos previamente reportados, por Galvez y su equipo, quienes observaron una utilización del 55,1% para azacitidina y un 5,1% para decitabina en su estudio (Gálvez-Cárdenas *et al*, 2023; Demichelis-Gómez *et al*, 2020). De igual forma en el estudio realizado con los datos del *Registro de Central Cancer Registry* (PRCCR) también fue la azacitidina la QnI más común, y existen estudios previos que

soportan el uso de agentes HMA en pacientes mayores o en aquellos no elegibles a QI (Rungjirajittranon *et al*, 2021).

En cuanto a la comparación directa, el estudio del registro PETHEMA no encontró diferencias significativas en tasas de respuesta o supervivencia general entre el inicio de tratamiento con azacitidina o decitabina en una amplia muestra de pacientes con LMA. En resumen, ambos medicamentos han demostrado igual eficacia en el tratamiento de un mayor número de pacientes mayores con LMA (Labrador *et al*, 2022).

Hubo diferencias en los criterios que guiaron la elección de la intensidad del tratamiento, aquellos que recibieron QI eran más jóvenes, tenían un mejor ECOG, menos comorbilidades, menos incidencia de LMA-s, recuentos más elevados de leucocitos y, con mayor frecuencia, cariotipos normales. Estos hallazgos reflejan similitudes con las características de los pacientes tratados con terapias de alta intensidad, como se observa en el estudio de Medeiros y Meyers (Medeiros *et al*, 2019; Meyers *et al*, 2013).

En cuanto al impacto de la edad en la elección del tratamiento, en el grupo de pacientes menores de 60 años, un notable 98,4% de los pacientes recibieron inducción con QI en comparación con solo el 43,4% de aquellos mayores de 60 años. Continuando con los pacientes de 60 años o más incluidos en este estudio, 43,4% recibieron QI y 56,6% recibieron QnI. Los pacientes tratados con QI eran menos mayores y tenían una mediana de edad de 64 años, en comparación con una mediana de edad más elevada (73 años) en los pacientes que recibieron regímenes QnI. Estos resultados están en concordancia con los resultados de Ma *et al*, quienes encontraron una mediana de edad para QI de 64 años contra 76 años para los de QnI (Ma *et al*, 2016). Sin embargo, la disponibilidad de los fármacos en Colombia y el tipo de aseguradora, también influye en el mundo real en la elección entre QI o QnI por parte de los hematólogos en Colombia. Y esta proporción de QI en pacientes mayores va cambiando según han ingresado en Colombia nuevos medicamentos, tales como la decitabina, azacitidina y venetoclax los cuales ingresaron a Colombia en 2009, 2010 y 2021 respectivamente. Con relación al venetoclax, a pesar de que el número de pacientes en este estudio es bajo, se observó que la proporción de pacientes mayores de 60 años sometidos a QI ha disminuido, pasando del 40,5% al 19,5%. Debemos llamar la atención respecto a esta tendencia, puesto que aparentemente los resultados en SG con venetoclax no son sustantivamente mejores a monoterapia con HMA en nuestra serie.

En lo que concierne a las respuestas obtenidas con los AT en el contexto de este estudio la RC/CRi fue alcanzada en 58,1% de los pacientes, con uno o dos ciclos de inducción. Al considerar solo el primer ciclo de inducción, la tasa de RC fue del 47,16%. Estos

resultados son inferiores a los pacientes con LMA del hospital francés de Toulouse, que alcanzaron una RC después de la quimioterapia de inducción de 74,9% en el período 2010-2014 (Bertoli *et al*, 2017). Esto podría estar en relación con la aplicación del mismo esquema para todos los pacientes, sin posibilidad de adicionar medicamentos con mecanismos de acción más precisos.

La tasa de RC entre los pacientes tratados con QI en nuestro estudio fue del 64,6%, cifra inferior al 73,4% registrado en el estudio danés, mientras que nuestros resultados superan los obtenidos en el estudio llevado a cabo en Indonesia por Hadisantoso, con una tasa de RC del 55,4% en 101 pacientes tratados con el esquema “3+7” con daunorrubicina. Esto es notable incluso considerando que los pacientes en el estudio indonesio eran más jóvenes, con una mediana de edad de 39 años, en contraste con nuestra mediana de 60 años (Hjort Jakobsen *et al*, 2021; Hadisantoso *et al*, 2022).

Dando paso al análisis de la mortalidad, en nuestro estudio se analizaron un total de 401 pacientes para mortalidad, 17,5% (70 pacientes) fallecieron durante la fase de inducción; resultado que se asemeja de manera notable a la tasa de mortalidad del 17,8% reportado en un estudio multicéntrico en México (Demichelis-Gómez *et al*, 2020). Para el grupo de QI la proporción de mortalidad fue del 14,7% y en el grupo de QnI fue superior (25,5%).

En nuestro estudio, identificamos que las principales causas de mortalidad, en todos los pacientes estuvieron relacionadas con infecciones, un hallazgo que se alinea con la fiebre y el foco pulmonar al diagnóstico, y con los resultados de investigaciones recientes en la literatura científica; por ejemplo, el estudio de Jimbu *et al*, dónde también se señaló que el choque séptico fue la causa más frecuente de muerte en sus pacientes, lo que respalda nuestros hallazgos (Jimbu *et al*, 2023).

Es pertinente señalar que, en términos generales, menos del 20% de todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron alo-TPH, a pesar de ser una recomendación respaldada por diversas pautas de manejo para la LMA de riesgo intermedio o adverso, e incluso sugerencia de algunas guías que lo consideraron hasta los 75 años de edad (Heuser *et al*, 2020; Döhner *et al*, 2017; Duarte *et al*, 2019; Majhail *et al*, 2015).

El análisis de la SG en pacientes con LMA revela una mediana de 13,9 meses, superando la mediana de otros registros como el *SEER*. Aunque nuestra tasa de SG al año coincide con *SEER*, a cinco años tenemos resultados menos favorables (National Cancer Institute, 2023). Nuestro estudio revela diferencias en la SG, para los pacientes que recibieron QI la mediana de SG fue de 25,2 meses, con tasas del 65% y 32,6% a 1 y 5 años,

respectivamente. En contraste, aquellos tratados con Qnl, tuvieron una mediana de 8 meses y una tasa del 37,4% a 1 año, y ningún superviviente a los 5 años. Dentro de este último grupo no hubo diferencias entre quienes recibieron azacitidina más venetoclax comparados con los que recibieron HMA como monoterapia. Sin embargo, son pocos pacientes y con un corto tiempo de seguimiento.

Nuestros hallazgos, si bien reflejan una supervivencia prometedora para pacientes menores de 60 años tratados con QI (una mediana de SG de 32,4 meses, con tasas del 71,6% y 40% a 1 y 5 años), también muestran desafíos en las tasas de supervivencia a largo plazo, especialmente en pacientes mayores o aquellos tratados con Qnl. En comparación con estudios previos, observamos variaciones en la supervivencia que pueden estar influenciadas por el grupo de estudio, el tratamiento y las características específicas de la enfermedad.

Este estudio señala que la supervivencia en la LMA varía según el riesgo citogenético. Los pacientes con riesgo desfavorable mostraron tasas más bajas de supervivencia a los 5 años, posiblemente debido a la falta de consideración de aspectos moleculares en la estratificación del riesgo. Además, el estado funcional y la presencia de comorbilidades influyeron significativamente en la supervivencia. Pacientes con buen estado funcional tuvieron una mejor supervivencia, al igual que aquellos sin comorbilidades, lo que sugiere que estas condiciones afectan la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con LMA (Laribi et al, 2021, Byrd et al, 2002, Tawfik et al, 2016, Grimwade et al, 1998 (Slovak et al, 2000).

Entre aquellos factores que han demostrado ejercer un impacto adverso en la supervivencia de nuestros pacientes, se destacan los siguientes: la edad ≥ 60 años, un ECOG ≥ 2 , la presencia de comorbilidades, el riesgo citogenético desfavorable (intermedio/adverso) y la elección de la Qnl como abordaje de tratamiento. Estos resultados son consistentes con estudios anteriores que han destacado la importancia de estos factores en la evolución de la LMA (Wang et al, 2021).

Otros factores asociados con una menor mortalidad fueron: lograr una RC/RCi en la fase de inducción, recibir consolidación y someterse a un alo-TPH. Lo que es consistente de igual forma con los hallazgos de Wang et al, en donde los pacientes que recibieron trasplante tuvieron una mayor SG en comparación con los pacientes que no fueron sometidos a TPH, 31,9 meses y 6,9 meses, respectivamente ($p < 0,001$) (Wang et al, 2021).

A partir de los resultados que se obtuvieron en el análisis bivariable, se destacan factores de influencia en la SLR en pacientes con LMA. En particular, la edad igual o superior a 60 años, el ECOG igual o superior a 2, la presencia de comorbilidades y la elección de Qnl

se han identificaron como factores asociados a un mayor riesgo de recaída en los pacientes. En contraste, la realización de un alo-TPH se identificó como un factor relacionado a una menor recaída. Estos hallazgos son comparables con lo evidenciado por Fleischmann et al, (Fleischmann *et al*, 2022).

Por último, este estudio retrospectivo multicéntrico presenta diversas limitaciones. Entre ellas, la baja proporción de pacientes con diagnóstico nuevo de LMA incluidos, la heterogeneidad en la calidad de los datos recopilados, la variabilidad en los tratamientos administrados debido a la falta de pautas uniformes en Colombia y la ausencia de estudios genéticos y moleculares en muchos pacientes, restringiendo un análisis con mayor poder sobre la estratificación de riesgo y su impacto en los tratamientos y la supervivencia. Además, el estudio se centró en una población específica y limitada de pacientes en Colombia, lo que reduce la aplicabilidad de los resultados a otros contextos.

A pesar de estas limitaciones, proyectos como este nos brindan la oportunidad de evaluar el mundo real, destacar nuestras fortalezas y reconocer áreas de mejora para el cuidado de los pacientes con LMA en Colombia.

7 CONCLUSIONES

Este estudio ha alcanzado un hito al incluir a un total de 560 pacientes con LMA de 17 hospitales en Colombia, marcando la muestra epidemiológica de LMA más amplia en población colombiana hasta la fecha. Los resultados a partir del análisis de nuestros datos son importantes por varias razones, entre ellas las más relevantes son:

- Subraya la importancia de continuar registrando a pacientes con LMA en Colombia a través de la alianza PETHEMA-RENEHOC, y de colaborar con más hematólogos para aumentar la muestra. Esto permitirá análisis más precisos y cercanos a la realidad de la situación de la LMA en el país, fomentando la colaboración y el intercambio de conocimientos médicos.
- Se resalta la importancia de considerar la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades en la atención de los pacientes con LMA, lo que podría tener implicaciones significativas en los resultados clínicos.
- Los análisis de laboratorio han mostrado una alta prevalencia de anemia, trombocitopenia y alteraciones metabólicas en este grupo de estudio. Esto sugiere la necesidad de esfuerzos para mejorar la detección temprana y el manejo de estos pacientes, con el fin de lograr mejores resultados clínicos y una mayor calidad de vida.
- Se destaca la limitación en la capacidad de clasificar el riesgo en la LMA debido a la baja proporción de estudios genéticos convencionales y moleculares en la muestra estudiada. Esto subraya la urgente necesidad de mejorar tanto la disponibilidad como la precisión de estas pruebas en Colombia, lo que permitirá un tratamiento más personalizado y mejores resultados clínicos.
- Se confirma que la quimioterapia intensiva sigue siendo la estrategia predominante para la inducción a la remisión en pacientes menores de 60 años, destacando el esquema "3+7" como la opción más común. Este enfoque terapéutico es ampliamente aceptado en el entorno clínico.
- Se resalta la baja proporción de pacientes que reciben trasplante, lo que subraya la importancia de identificar en una etapa temprana a aquellos pacientes que se beneficiarían de un TPH.

- Los resultados indican una mejora en la SG de los pacientes con LMA en comparación con los datos del registro SEER, lo cual es alentador. No obstante, se identifican desafíos en la supervivencia a cinco años, subrayando la necesidad de investigar y abordar factores que influyen en la supervivencia a largo plazo en los pacientes de este estudio.

- Se identifican factores que tienen un impacto adverso en la supervivencia de los pacientes, como la edad, el estado funcional, las comorbilidades y el riesgo citogenético. La obtención de RC, recibir consolidación y la realización del alo-TPH se asocian con una menor mortalidad.

En resumen, estas conclusiones proporcionan una visión detallada de aspectos clave de la LMA en Colombia, resaltando la necesidad de mejorar la detección temprana, el acceso a pruebas genéticas, la estratificación de riesgo y la atención personalizada para lograr mejores resultados clínicos y una mayor supervivencia a largo plazo en estos pacientes con LMA en el país.

8 BIBLIOGRAFÍA

- Abraham, I.E., Rauscher, G.H., Patel, A.A., Pearse, W.B. & Rajakumar, P. (2022) Structural racism is a mediator of disparities in acute myeloid leukemia outcomes. *Blood*, 139, 2212–2226 Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.2021012830> [Accessed September 19, 2023].
- Alfayez, M. & DiNardo, C.D. (2019) IDH Inhibitors in AML. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 19, S7–S9.
- American Cancer Society. (2023) Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Available at: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-mieloide-aguda/acerca/que-es-leucemia-mieloide-aguda.html> [Accessed September 16, 2023].
- Appelbaum, F.R., Gundacker, H., Head, D.R., Slovak, M.L., Willman, C.L., Godwin, J.E., Anderson, J.E. & Petersdorf, S.H. (2006) Age and acute myeloid leukemia. *Blood*, 107, 3481–3485 Available at: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-09-3724> [Accessed September 19, 2023].
- Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M. & Vardiman, J.W. (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127, 2391–2405 Available at: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544> [Accessed September 25, 2023].
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (2023a) Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Available at: <https://acho.com.co/> [Accessed September 21, 2023].
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, A. (2023b) Registro Epidemiológico de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas en Colombia. Available at: <https://acho.com.co/renehoc/> [Accessed September 25, 2023].
- Bakst, R., Powers, A. & Yahalom, J. (2020) Diagnostic and Therapeutic Considerations for Extramedullary Leukemia. *Current Oncology Reports*, 22,.
- Banco Mundial (2023) Superficie (kilómetros cuadrados). Available at: <https://datos.bancomundial.org/indicador/AG.SRF.TOTL.K2?locations=CO> [Accessed September 25, 2023].
- Bekadja, M.A., Hamladji, R.M., Belhani, M., Ardjoun, F.Z., Abad, M.T., Touhami, H., Ait-Ali, H., Zouaoui, Z., Sidimansour, N., Hamdi, S., Grifi, F., Mesli, N., Saidi, M.,

- Mehalhal, N., Bachiri, A., Bouhass, R., Said, Y.M., Midounr, N. & Midoun, N. (2011) A population-based study of the epidemiology and clinical features of adults with acute myeloid leukemia in Algeria: report on behalf of the Algerian Acute Leukemia Study Group. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 4, 161–166 Available at: 10.5144/1658-3876.2011.161 [Accessed September 25, 2023].
- Bergua, J.M., Montesinos, P., Martinez-Cuadrón, D., Fernández-Abellán, P., Serrano, J., Sayas, M.J., Prieto-Fernandez, J., García, R., García-Huerta, A.J., Barrios, M., Benavente, C., Pérez-Encinas, M., Simiele, A., Rodríguez-Macias, G., Herrera-Puente, P., Rodríguez-Veiga, R., Martínez-Sánchez, M.P., Amador-Barciela, M.L., Rianza-Grau, R. & Sanz, M.A. (2016) A prognostic model for survival after salvage treatment with FLAG-Ida +/- gemtuzumab-ozogamicine in adult patients with refractory/relapsed acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, 174, 700–710.
- Bertoli, S., Tavitian, S., Huynh, A., Borel, C., Guenounou, S., Luquet, I., Delabesse, E., Sarry, A., Laurent, G., Attal, M., Huguet, F., Bérard, E. & Récher, C. (2017) Improved outcome for AML patients over the years 2000-2014. *Blood Cancer Journal*, 7,.
- Bosshard, R., O'Reilly, K., Ralston, S., Chadda, S. & Cork, D. (2018) Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Treatment Reviews*, 69, 224–232 Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.005>.
- Burnett, A.K., Russell, N.H., Hills, R.K., Hunter, A.E., Kjeldsen, L., Yin, J., Gibson, B.E.S., Wheatley, K. & Milligan, D. (2013) Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: Results of the medical research council AML15 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 3360–3368.
- Byrne, M.M., Halman, L.J., Koniaris, L.G., Cassileth, P.A., Rosenblatt, J.D. & Cheung, M.C. (2011) Effects of poverty and race on outcomes in acute myeloid leukemia. *American Journal of Clinical Oncology*, 34, 297–304 Available at: 10.1097/COC.0b013e3181dea934 [Accessed September 19, 2023].
- Cancer Research UK (2021) Acute myeloid leukaemia (AML) incidence statistics. Statistics by cancer type Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-aml/incidence#heading-One> [Accessed September 17, 2023].

- Castaneda-Avila, M.A., Suárez Ramos, T., Torres-Cintrón, C.R., Cotto-Santana, L.A., Tortolero-Luna, G. & Ortiz-Ortiz, K.J. (2022) Induction Therapy and Survival for Acute Myeloid Leukemia in Hispanic Adults from Puerto Rico. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 22, e922–e930.
- Cheson, B.D., Bennett, J.M., Kopecky, K.J., Büchner, T., Willman, C.L., Estey, E.H., Schiffer, C.A., Doehner, H., Tallman, M.S., Lister, T.A., LoCocco, F., Willemze, R., Biondi, A., Hiddemann, W., Larson, R.A., Löwenberg, B., Sanz, M.A., Head, D.R., Ohno, R. & Bloomfield, C.D. (2003) Revised Recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 4642–4649 Available at: 10.1200/JCO.2003.04.036 [Accessed September 25, 2023].
- Chien, L.N., Tzeng, H.E., Liu, H.Y., Chou, W.C., Tien, H.F. & Hou, H.A. (2023) Epidemiology and survival outcomes of acute myeloid leukemia patients in Taiwan: A national population-based analysis from 2001 to 2015. *Journal of the Formosan Medical Association*, 122, 505–513 Available at: 10.1016/j.jfma.2022.10.007 [Accessed September 25, 2023].
- Christiansen, D.H., Andersen, M.K. & Pedersen-Bjergaard, J. (2001) Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 1405–1413 Available at: 10.1200/JCO.2001.19.5.1405 [Accessed September 25, 2023].
- Demichelis-Gómez, R., Zapata-Canto, N., Leyto-Cruz, F., Terreros-Muñoz, E., Carrillo, A., Montañó-Figueroa, E., Solís-Poblano, J.C., Colunga-Pedraza, P., Díaz-Vargas, G., Amador-Medina, L.F., Martínez-Hernández, R., Turrubiates, F., Cabrera-García, A., Zaragoza, A., Espinoza, R., Gutiérrez-Serdán, R., Apodaca, E., Moreira, C., García-Castillo, C., García-Stivalet, L., et al (2020) Acute Myeloid Leukemia in Mexico: The Specific Challenges of a Developing Country. Results From a Multicenter National Registry. *Clinical lymphoma, myeloma and leukemia*, 20, e295–e303 Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2019.12.015>.
- Desai, P., Hassane, D. & Roboz, G.J. (2019) Clonal Hematopoiesis and risk of Acute Myeloid Leukemia. *Best Practice and Research Clinical Hematology*, 32, 177–185

Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2019.05.007> [Accessed September 25, 2023].

DeStefano, C.B. & Hourigan, C.S. (2018) Personalizing initial therapy in acute myeloid leukemia: incorporating novel agents into clinical practice. *Therapeutic Advances in Hematology*, 9, 109–121 Available at: 10.1177/2040620718761778 [Accessed September 25, 2023].

Dhakal, P., Lyden, E., Lee, A., Michalski, J., Al-Kadhimi, Z.S., Maness, L.J., Gundabolu, K. & Bhatt, V.R. (2020) Effects of Obesity on Overall Survival of Adults With Acute Myeloid Leukemia. *Clinical lymphoma, myeloma and leukemia*, 20, e131–e136 Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2019.11.001>.

DiNardo, C.D., Jonas, B.A., Pullarkat, V., Thirman, M.J., Garcia, J.S., Wei, A.H., Konopleva, M., Döhner, H., Letai, A., Fenaux, P., Koller, E., Havelange, V., Leber, B., Esteve, J., Wang, J., Pejsa, V., Hájek, R., Porkka, K., Illés, Á., Lavie, D., et al (2020) Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 383, 617–629.

Dirección de Censos y Demografía (2023)Proyecciones de Población, Indicadores Demográficos Bogotá Available at: <http://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion> [Accessed September 19, 2023].

Döhner, H., Estey, E.H., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Bü, T., Burnett, A.K., Dombret, H., Fenaux, P., Grimwade, D., Larson, R.A., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G.J., Sanz, M.A., Sierra, J., Tallman, M.S., Lö, B. & Bloomfield, C.D. (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 115, 453–474 Available at: 10.1182/blood-2009-07-235358 [Accessed September 25, 2023].

Döhner, H., Wei, A.H., Appelbaum, F.R., Craddock, C., DiNardo, C.D., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Godley, L.A., Hasserjian, R.P., Larson, R.A., Levine, R.L., Miyazaki, Y., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G., Sierra, J., Stein, E.M., Tallman, M.S., Tien, H.-F., Wang, J., et al (2022) Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*, 140, 1345–1377 Available at: 10.1182/blood.2022016867 [Accessed September 25, 2023].

- Dombret, H., Seymour, J.F., Butrym, A., Wierzbowska, A., Selleslag, D., Jang, J.H., Kumar, R., Cavenagh, J., Schuh, A.C., Candoni, A., Récher, C., Sandhu, I., Del Castillo, T.B., Al-Ali, H.K., Martinelli, G., Falantes, J., Noppeney, R., Stone, R.M., Minden, M.D., McIntyre, H., et al (2015) Clinical Trials and Observations: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*, 126, 291 Available at: [/pmc/articles/PMC4504945/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044445/) [Accessed October 11, 2023].
- Duarte, R.F., Labopin, M., Bader, P., Basak, G.W., Bonini, C., Chabannon, C., Corbacioglu, S., Dreger, P., Dufour, C., Gennery, A.R., Kuball, J., Lankester, A.C., Lanza, F., Montoto, S., Nagler, A., Peffault de Latour, R., Snowden, J.A., Styczynski, J., Yakoub-Agha, I., Kröger, N., et al (2019) Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplantation*, 54, 1525–1552.
- Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Larson, R.A., Levine, R.L., Lo-coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G.J., Sanz, M., Sierra, J., Tallman, M.S., Tien, H.-F.F., Wei, A.H., et al (2017) Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129, 424–447 Available at: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196) [Accessed April 19, 2022].
- Finn, L., Sproat, L., Heckman, M.G., Jiang, L., Diehl, N.N., Ketterling, R., Tibes, R., Valdez, R. & Foran, J. (2015) Epidemiology of adult acute myeloid leukemia: Impact of exposures on clinical phenotypes and outcomes after therapy. *Cancer epidemiology*, 39, 1084–1092 Available at: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1877782115001964>.
- Fleischmann, M., Schnetzke, U., Frietsch, J.J., Sayer, H.G., Schrenk, K., Hammersen, J., Glaser, A., Hilgendorf, I., Hochhaus, A. & Scholl, S. (2022) Impact of induction chemotherapy with intermediate-dosed cytarabine and subsequent allogeneic stem cell transplantation on the outcome of high-risk acute myeloid leukemia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 148, 1481–1492.
- Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo (2022) Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2021. Bogotá, Colombia.

- Gálvez-Cárdenas, K.M., Enciso-Olivera, L.J., Samanez-Figari, C.A., Quintana-Truyenque, S., Castillo-Ríos, B.A., Quintero-Vega, G.E., Arrieta-López, E., Pinto-Gómez, A.J., Aruachan-Vesga, S., Durán-Sánchez, M.I. & Espino-López, G. (2023) Treatment patterns and clinical outcomes in acute myeloid leukemia patients who are not eligible for intensive induction chemotherapy: A real-world study from Latin-America. *Medicina y Laboratorio*, 27, 315–332.
- Grimwade, D., Hills, R.K., Moorman, A. V., Walker, H., Chatters, S., Goldstone, A.H., Wheatley, K., Harrison, C.J. & Burnett, A.K. (2010) Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: Determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*, 116, 354–365.
- Grimwade, D., Walker, H., Oliver, F., Wheatley, K., Harrison, C., Harrison, G., Rees, J., Hann, I., Stevens, R., Burnett, A. & Goldstone, A. (1998) The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial. *Blood*, 92, 2322–2333.
- Heuser, M., Ofran, Y., Boissel, N., Brunet Mauri, S., Craddock, C., Janssen, J., Wierzbowska, A. & Buske, C. (2020) Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 31, 697–712 Available at: <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:pure.amc.nl:publications%2Fa7361bda-b74a-4041-b7d3-79f7f5570125>.
- Hjort Jakobsen, L., Stidsholt Roug, A., Kiesbye Øvlisen, A., Werenberg Marcher, C., Beier Ommen, H., Theilgaard-Mönch, K., Møller, P., Schöllkopf, C., Kristensen, D., Maria Henriette Naur, T., Bøgsted, M., Christoffer El-Galaly, T. & Tang Severinsen, M. (2021) Temporal changes in survival among adult patients with acute myeloid leukaemia in the period 2000–2016: a Danish population-based study. *British Journal of Haematology*, 193, 482–487.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ & Cronin KA (2010) SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute. *Cancer*, 1975–2007.

- 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. (2015) Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *American Journal of Hematology*, 90, 208–214 Available at: <https://doi.org/10.1002/ajh.23908> [Accessed September 25, 2023].
- Institute for Health Metrics and Evaluation (2020) GBD Results. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [Accessed September 16, 2023].
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2020) GBD Results. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [Accessed September 17, 2023].
- Instituto Nacional de Estadística (2023) Estadística Continua de Población. Available at: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177095&menu=ultiDatos&idp=1254735572981#:~:text=La%20poblaci%C3%B3n%20de%20Espa%C3%B1a%20aument%C3%B3,la%20colombiana%2C%20marroqu%C3%AD%20y%20espa%C3%B1ola. [Accessed September 19, 2023].
- International Agency for Research on Cancer (2017a) Cancer incidence in five continents, vol. XI. Lyon, France: IARC Scientific Publications.
- International Agency for Research on Cancer (2017b) Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI - North America.
- International Agency for Research on Cancer (2017c) Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI - Central and South America.
- International Agency for Research on Cancer (2017d) Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI - Europe Lyon, France: IARC Scientific Publications.
- International Agency for Research on Cancer (2017e) Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI - Africa Lyon, France: IARC Scientific Publications.
- International Agency for Research on Cancer (2017f) Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI - Oceania.
- International Agency for Research on Cancer (2017g) Cancer Incidence in Five Continents Vo. XI - Asia Lyon, France: IARC Scientific Publications.

International Agency for Research on Cancer (2020) Association of the Nordic Cancer Registries. Data Visualization - Acute Myeloid Leukemia Available at: <https://nordcan.iarc.fr/> [Accessed September 17, 2023].

International Monetary Fund (2023) World Economic Outlook Database. Available at: <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/weo-database/2023/April/weo-report?c=184,&s=PPPGDP,PPPPC,&sy=2010&ey=2028&ssm=0&scsm=1&sc=0&ssd=1&ssc=0&sic=0&sort=country&ds=.&br=1> [Accessed September 25, 2023].

Jaiswal, S., Fontanillas, P., Flannick, J., Manning, A., Grauman, P. V., Mar, B.G., Lindsley, R.C., Mermel, C.H., Burt, N., Chavez, A., Higgins, J.M., Moltchanov, V., Kuo, F.C., Kluk, M.J., Henderson, B., Kinnunen, L., Koistinen, H.A., Ladenvall, C., Getz, G., Correa, A., et al (2014) Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *The New England journal of medicine*, 371, 2488–2498 Available at: <https://nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408617>.

Jimbu, L., Valeanu, M., Adrian, T., Mesaros, O., Bojan, A., Dima, D., Parvu, A., Rus, I.C., Tomuleasa, C., Torok, T., Urian, L., Vasilache, A. & Zdrengea, M. (2023) A Survival Analysis of Acute Myeloid Leukemia Patients Treated With Intensive Chemotherapy: A Single Center Experience. *Cureus*.

Juliusson, G., Abrahamsson, J., Lazarevic, V., Antunovic, P., Derolf, G., Garelius, H., Lehmann, S., Myhr-Eriksson, K., Möllgård, L., Uggla, B., Wahlin, A., Wennström, L. & Höglund, M. (2017) Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. *Leukemia*, 31, 728 Available at: [/pmc/articles/PMC5339425/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811111/) [Accessed October 11, 2023].

Juliusson, G., Antunovic, P., Derolf, Å., Lehmann, S., Möllgård, L., Stockelberg, D., Tidefelt, U., Wahlin, A. & Höglund, M. (2009a) Age and acute myeloid leukemia: Real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*, 113, 4179–4187.

Juliusson, G., Antunovic, P., Derolf, Å., Lehmann, S., Möllgård, L., Stockelberg, D., Tidefelt, U., Wahlin, A. & Höglund, M. (2009b) Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*, 113, 4179–4187.

Juliusson, G., Lazarevic, V., Hö, A.-S., Hagberg, O. & Hö, M. (2012) Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*, 119,

- 3890–3899 Available at: 10.1182/blood-2011-12-379008. [Accessed September 25, 2023].
- Kassim, A.A. & Savani, B.N. (2017) Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 10, 245–251 Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.021> [Accessed September 25, 2023].
- Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J.F., Bejar, R., Berti, E., Busque, L., Chan, J.K.C., Chen, W., Chen, X., Chng, W.J., Choi, J.K., Colmenero, I., Coupland, S.E., Cross, N.C.P., De Jong, D., Elghetany, M.T., Takahashi, E., et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 36, 1703–1719 Available at: 10.1038/s41375-022-01613-1 [Accessed September 25, 2023].
- Labrador, J., Martínez-Cuadrón, D., De La Fuente, A., Rodríguez-Veiga, R., Serrano, J., Tormo, M., Rodríguez-Arboli, E., Ramos, F., Bernal, T., López-Pavía, M., Trigo, F., Martínez-Sánchez, M.P., Rodríguez-Gutiérrez, J.I., Rodríguez-Medina, C., Gil, C., Belmonte, D.G., Vives, S., Foncillas, M.Á., Pérez-Encinas, M., Novo, A., et al (2022) Azacitidine vs. Decitabine in Unfit Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients: Results from the PETHEMA Registry. *Cancers*, 14, 2342 Available at: </pmc/articles/PMC9105404/> [Accessed November 26, 2023].
- Laribi, K., Sobh, M., Ghez, D. & Baugier de Materre, A. (2021) Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review. *Annals of Hematology*, 100, 1359–1376 Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-020-04375-x> [Accessed October 22, 2023].
- Levine, R.L., Levine MD, R.L. & Levine, R.L. (2013) Molecular pathogenesis of AML: Translating insights to the clinic. *Best practice and Research Clinical Haematology*, 26, 245–248 Available at: 10.1016/j.beha.2013.10.003 [Accessed September 25, 2023].
- Li, D., Wang, L.L., Zhu, H., Dou, L., Liu, D., Fu, L., Ma, C., Ma, X., Yao, Y., Zhou, L., Wang, Q., Wang, L.L., Zhao, Y., Jing, Y., Wang, L.L., Li, Y. & Yu, L. (2015) 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, 10, e0132620 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197471> [Accessed September 25, 2023].
- Linnet, M.S., Gilbert, E.S., Vermeulen, R., Dores, G.M., Yin, S.-N., Portengen, L., Hayes, R.B., Ji, B.-T., Lan, Q., Li, G.-L. & Rothman, N. (2019) Benzene Exposure Response and Risk of Myeloid Neoplasms in Chinese Workers: A Multicenter Case–Cohort Study. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute*, 111, 465–474 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30520970>.
- Ma, E., Bonthapally, V., Chawla, A., Lefebvre, P., Swords, R., Lafeuille, M.H., Fortier, J., Emond, B., Duh, M.S. & Dezube, B.J. (2016) An Evaluation of Treatment Patterns and Outcomes in Elderly Patients Newly Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis of Electronic Medical Records From US Community Oncology Practices. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 16, 625-636.e3.
- Majhail, N.S., Farnia, S.H., Carpenter, P.A., Champlin, R.E., Crawford, S., Marks, D.I., Omel, J.L., Orchard, P.J., Palmer, J., Saber, W., Savani, B.N., Veys, P.A., Bredeson, C.N., Giralt, S.A. & LeMaistre, C.F. (2015) Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21, 1863–1869.
- Martínez-Cuadrón, D., Megías-Vericat, J.E., Serrano, J., Martínez-Sánchez, P., Rodríguez-Arbolí, E., Gil, C., Aguiar, E., Bergua, J., López-Lorenzo, J.L., Bernal, T., Espadana, A., Colorado, M., Rodríguez-Medina, C., López-Pavía, M., Tormo, M., Algarra, L., Amigo, M.L., Sayas, M.J., Labrador, J., Rodríguez-Gutiérrez, J.I., et al (2022) Treatment patterns and outcomes of 2310 patients with secondary acute myeloid leukemia: a PETHEMA registry study. *Blood Advances*, 6, 1278 Available at: [/pmc/articles/PMC8864639/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/398864639/) [Accessed October 14, 2023].
- Martínez-Cuadrón, D., Serrano, J., Gil, C., Tormo, M., Martínez-Sánchez, P., Pérez-Simón, J.A., García-Boyer, R., Rodríguez-Medina, C., López-Pavía, M., Benavente, C., Bergua, J., Lavilla-Rubira, E., Amigo, M.L., Herrera, P., Alonso-Domínguez, J.M., Bernal, T., Colorado, M., Sayas, M.J., Algarra, L., Vidriales, M.B., et al (2021) Evolving treatment patterns and outcomes in older patients (≥60 years) with AML: changing everything to change nothing? *Leukemia*, 35, 1571–1585 Available at: [10.1038/s41375-020-01058-4](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01058-4) [Accessed September 25, 2023].

- Matthews, A. & Pratz, K.W. (2022) Optimizing outcomes in secondary AML. *Hematology*, 2022, 23–29 Available at: [10.1182/hematology.2022000324](https://doi.org/10.1182/hematology.2022000324) [Accessed September 25, 2023].
- Medeiros, B.C., Pandya, B.J., Hadfield, A., Pike, J., Wilson, S., Mueller, C., Bui, C.N., Flanders, S.C., Rider, A. & Horvath Walsh, L.E. (2019) Treatment patterns in patients with acute myeloid leukemia in the United States: a cross-sectional, real-world survey. *Current Medical Research and Opinion*, 35, 927–935 Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2019.1578152> [Accessed October 18, 2023].
- Megías-Vericat, J.E., Martínez-Cuadrón, D., Sanz, M.Á. & Montesinos, P. (2018) Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. *Annals of Hematology*, 97, 1115–1153.
- Meleveedu, K. (2024) Acute Myeloid Leukemia. In Ferri's Clinical Advisor, Ferri F (ed) pp 73–79.
- Mendoza-Urbano, D.M., Tello-Cajiao, M.E., Rosales, J., Ahumada, F.E., Parra-Lara, L.G. & Arrieta, E. (2023) Survival in Elderly Patients Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia: A Hospital-Based Study. *Journal of hematology*, 12, 7–15 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36895293/> [Accessed September 20, 2023].
- Meyers, J., Yu, Y., Kaye, J.A. & Davis, K.L. (2013) Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: An analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs. *Applied Health Economics and Health Policy*, 11, 275–286.
- Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias & Instituto Nacional de Cancerología ESE (2017) Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (2023a) Afiliación en Salud. Available at: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/afiliacion-en-salud.aspx> [Accessed September 25, 2023].
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (2023b) Gestión del Conocimiento y Fuentes de Información. Available at:

- <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/epidemiologia/Paginas/gestion-del-conocimiento-y-fuentes-de-informacion.aspx> [Accessed September 25, 2023].
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (2023c) Cifras de Afiliación en Salud. Available at: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/cifras-aseguramiento-salud.aspx> [Accessed September 25, 2023].
- Ministerio de Salud y Protección Social, M. de H. y C.P. (2023) Cuenta de Alto Costo. Available at: <https://cuentadealtocosto.org/quienes-somos/politica-de-calidad/> [Accessed September 25, 2023].
- National Cancer Institute (2023) SEER Explorer Application. Available at: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=96&data_type=2&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=1#resultsRegion0 [Accessed September 18, 2023].
- National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (2022a) National statistics of cancer survival. Cancer survival Available at: <https://www.nacr.ch/en/statistics-atlas/national-statistics-on-cancer-survival/> [Accessed October 2, 2023].
- National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (2022b) The national cancer incidence report. Cancer incidence Available at: <https://www.nacr.ch/en/statistics-atlas/national-statistics-on-cancer-incidence/> [Accessed October 2, 2023].
- National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (2022c) The national cancer mortality report. Cancer mortality Available at: <https://www.nacr.ch/en/statistics-atlas/national-statistics-on-cancer-mortality/> [Accessed October 2, 2023].
- Ojha, R.P., Fischbach, L.A., Zhou, Y., Felini, M.J., Singh, K.P. & Thertulien, R. (2010) Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology*, 34, 274–278 Available at: 10.1016/j.canep.2010.04.003 [Accessed September 25, 2023].
- Østgård, L.S.G., Medeiros, B.C., Sengeløv, H., Nørgaard, M., Andersen, M.K., Dufva, I.H., Friis, L.S., Kjeldsen, E., Marcher, C.W., Preiss, B., Severinsen, M., Nørgaard, J.M., Granfeldt Østgård, L.S., Medeiros, B.C., Sengeløv, H., Nørgaard, M., Andersen, M.K., Dufva, I.H., Friis, L.S., Kjeldsen, E., et al (2015) *Epidemiology and*

- Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical oncology*, 33, 3641–3649 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304885> [Accessed September 25, 2023].
- PETHEMA (2022) Recomendaciones para el tratamiento de primera línea adaptado al riesgo de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes candidatos a quimioterapia intensiva. Available at: https://www.fundacionpethema.es/sites/default/files/protocolos/Recomendaciones%20PETHEMA%20LMA-FLOW_bis_1_10_22_V2.pdf [Accessed September 25, 2023].
- Philip, C., George, B., Ganapule, A., Korula, A., Jain, P., Alex, A.A., Lakshmi, K.M., Sitaram, U., Abubacker, F.N., Abraham, A., Viswabandya, A., Srivastava, V.M., Srivastava, A., Balasubramanian, P. & Mathews, V. (2015) Acute myeloid leukaemia: challenges and real world data from India. *British Journal of Haematology*, 170, 110 Available at: </pmc/articles/PMC4864448/> [Accessed October 15, 2023].
- Pollyea, D.A., Altman, J.K., Chair, V., Bixby, D., Fathi, A.T., Foran, J.M., Gojo, I., Jonas, B.A., Kishtagari, A., Lancet, J., Maness, L., Mangan, J., Mannis, G., Marcucci, G., Mims, A., Moriarty, K., Mustafa Ali, M., Neff, J., Nejati, R., Olin, R., et al (2023) NCCN Guidelines Versión 3.2023 Leucemia mieloide aguda (Edad ≥18 años) Available at: <https://www.nccn.org/home/> [Accessed September 25, 2023].
- Pollyea, D.A., Winters, A., McMahon, C., Schwartz, M., Jordan, C.T., Rabinovitch, R., Abbott, D., Smith, C.A. & Gutman, J.A. (2022) Venetoclax and azacitidine followed by allogeneic transplant results in excellent outcomes and may improve outcomes versus maintenance therapy among newly diagnosed AML patients older than 60. *Bone Marrow Transplantation*, 57, 160–166 Available at: [10.1038/s41409-021-01476-7](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01476-7) [Accessed March 4, 2022].
- Récher, C., Röhlig, C., Bérard, E., Bertoli, S., Dumas, P.Y., Tavitian, S., Kramer, M., Serve, H., Bornhäuser, M., Platzbecker, U., Müller-Tidow, C., Baldus, C.D., Martínez-Cuadrón, D., Serrano, J., Martínez-Sánchez, P., Arbolí, E.R., Gil, C., Bergua, J., Bernal, T., de la Fuente Burguera, A., et al (2022) Long-term survival after intensive chemotherapy or hypomethylating agents in AML patients aged 70

years and older: a large patient data set study from European registries. *Leukemia*, 36, 913–922.

Rodríguez-Arbolí, E., Martínez-Cuadrón, D., Rodríguez-Veiga, R., Carrillo-Cruz, E., Gil-Cortés, C., Serrano-López, J., Bernal del Castillo, T., Martínez-Sánchez, M. del P., Rodríguez-Medina, C., Vidriales, B., Bergua, J.M., Benavente, C., García-Boyer, R., Herrera-Puente, P., Algarra, L., Sayas-Lloris, M.J., Fernández, R., Labrador, J., Lavilla-Rubira, E., Barrios-García, M., et al (2021) Long-Term Outcomes After Autologous Versus Allogeneic Stem Cell Transplantation in Molecularly-Stratified Patients With Intermediate Cytogenetic Risk Acute Myeloid Leukemia: A PETHEMA Study. *Transplantation and Cellular Therapy*, 27, 311.e1-311.e10 Available at: [10.1016/j.jtct.2020.12.029](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.12.029) [Accessed September 19, 2023].

Rungjirajittranon, T., Kungwankiatichai, S., Kunacheewa, C. & Owattanapanich, W. (2021) The Real-Life Efficacy of Fixed-Dose Hypomethylating Agents in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia: A 10-Year Experience. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 21, 852–860 Available at: <http://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152265021002792/fulltext> [Accessed November 3, 2023].

Schoch, C., Kern, W., Schnittger, S., Hiddemann, W. & Haferlach, T. (2004) Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia*, 18, 120–125 Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403187> [Accessed September 25, 2023].

Segeren, C.M. & Van 't Veer, M.B. (1996) The FAB classification for acute myeloid leukaemia--is it outdated? *Netherlands Journal of Medicine*, 49, 126–131 Available at: [https://doi.org/10.1016/0300-2977\(96\)00024-1](https://doi.org/10.1016/0300-2977(96)00024-1) [Accessed September 25, 2023].

Sekeres, M.A. (2010) The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24, 287–294.

Sekeres, M.A., Elson, P., Kalaycio, M.E., Advani, A.S., Copelan, E.A., Faderl, S., Kantarjian, H.M. & Estey, E. (2009) Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*, 113, 28–36.

- Shallis, R.M., Daver, N., Altman, J.K., Komrokji, R.S., Pollyea, D.A., Badar, T., Bewersdorf, J.P., Bhatt, V.R., de Botton, S., de la Fuente Burguera, A., Carraway, H.E., Desai, P., Dillon, R., Duployez, N., El Chaer, F., Fathi, A.T., Freeman, S.D., Gojo, I., Grunwald, M.R., Jonas, B.A., et al (2023) Standardising acute myeloid leukaemia classification systems: a perspective from a panel of international experts. *The Lancet Haematology*, 10, e767–e776 Available at: [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(23\)00159-x](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(23)00159-x) [Accessed September 25, 2023].
- Shallis, R.M., Wang, R., Davidoff, A., Ma, X. & Zeidan, A.M. (2019) Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews*, 36, 70–87 Available at: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.005> [Accessed September 25, 2023].
- Sossa, C., Montesinos, P., Jimenez, S., Salazar, L., Rosales, M., Peña, A., Ortiz, M., Rios, S., Acevedo, S., Delgadillo, J., Serrano, S., Luna-Gonzalez, M., Reyes, D. & Chalela, C. (2018) Acute Myeloid Leukemia: Experience of a Single Center in Colombia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 18, S210 Available at: <http://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152265018308164/fulltext> [Accessed September 19, 2023].
- Stone, R.M., Mandrekar, S.J., Sanford, B.L., Laumann, K., Geyer, S., Bloomfield, C.D., Thiede, C., Prior, T.W., Döhner, K., Marcucci, G., Lo-Coco, F., Klisovic, R.B., Wei, A., Sierra, J., Sanz, M.A., Brandwein, J.M., de Witte, T., Niederwieser, D., Appelbaum, F.R., Medeiros, B.C., et al (2017) Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine*, 377, 454–464 Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1614359> [Accessed September 25, 2023].
- Strickland, S.A. & Vey, N. (2022) Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 171, 103607 Available at: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103607> [Accessed September 25, 2023].
- Surveillance, E. and E.R.P. (2023) Cancer Statistics Explorer Network. SEER*Explorer Available at: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/> [Accessed September 17, 2023].

- Sweet, K. & Lancet, J. (2017) State of the Art Update and Next Questions: Acute Myeloid Leukemia. *Clinical lymphoma, myeloma and leukemia*, 17, 703–709 Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2017.10.005> [Accessed September 25, 2023].
- Talati, C., Dhulipala, V.C., Extermann, M., Al Ali, N., Kim, J., Komrokji, R., Sweet, K., Kuykendall, A., Sehovic, M., Reljic, T., Djulbegovic, B. & Lancet, J.E. (2020) Comparisons of commonly used front-line regimens on survival outcomes in patients aged 70 years and older with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 105, 398–406.
- Tamamyan, G., Kadia, T., Ravandi, F., Borthakur, G., Cortes, J., Jabbour, E., Daver, N., Ohanian, M., Kantarjian, H. & Konopleva, M. (2016) Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Critical reviews in oncology/hematology*, 110, 20–34 Available at: <https://doi.org/10.1016%2Fj.critrevonc.2016.12.004> [Accessed September 25, 2023].
- Terry, P.D., Shore, D.L., Rauscher, G.H. & Sandler, D.P. (2005) Occupation, hobbies, and acute leukemia in adults. *Leukemia research*, 29, 1117–1130 Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2005.03.002> [Accessed September 25, 2023].
- Tsai, R.J., Luckhaupt, S.E., Schumacher, P., Cress, R.D., Deapen, D.M. & Calvert, G.M. (2014) Acute myeloid leukemia risk by industry and occupation. *Leukemia & lymphoma*, 55, 2584–2591 Available at: <https://doi.org/10.3109%2F10428194.2014.894189> [Accessed September 25, 2023].
- Vardiman, J.W., Ergen Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., Harris, N.L., Le Beau, M.M., Hellström M-Lindberg, E., Tefferi, A. & Bloomfield, C.D. (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114, 937–951 Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262> [Accessed September 21, 2023].
- Venditti, A., Cairoli, R., Caira, M., Finsinger, P., Finocchiaro, F., Neri, B., De Benedittis, D., Rossi, G. & Ferrara, F. (2023) Assessing eligibility for treatment in acute myeloid leukemia in 2023. *Expert Review of Hematology*, 16, 181–190 Available at: <https://doi.org/10.1080/17474086.2023.2185603> [Accessed September 25, 2023].

- Vos, T., Lim, S.S., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E.M., Abreu, L.G., Abrigo, M.R.M., Abu-Raddad, L.J., Abushouk, A.I., Acebedo, A., et al (2020) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396, 1204–1222.
- de Vries, E., Pardo, C., Henríquez, G. & Piñeros, M. (2016) Discrepancias en manejo de cifras de cáncer en Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*, 20, 45–47 Available at: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-discrepancias-manejo-cifras-cancer-colombia-S0123901516000251> [Accessed September 25, 2023].
- Walter, R.B., Othus, M., Burnett, A.K., Owenberg, B.L., Kantarjian, H.M., Ossenkoppele, G.J., Hills, R.K., Van Montfort, K.G.M., Ravandi, F., Evans, A., Pierce, S.R., Appelbaum, F.R., Estey, E.H., Löwenberg, B., Kantarjian, H.M., Ossenkoppele, G.J., Hills, R.K., Van Montfort, K.G.M., Ravandi, F., Evans, A., et al (2013) Significance of FAB subclassification of ‘acute myeloid leukemia, NOS’ in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*, 121, 2424–2431 Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-462440> [Accessed September 25, 2023].
- Wang, C.Y., Huang, H.H., Chen, H.M., Hsiao, F.Y. & Ko, B.S. (2021) Real-World Outcomes of Patients with Acute Myeloid Leukemia in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study, 2011-2015. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 21, e649–e657 Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.03.010>.
- Yoon, J.-H.H., Kwak, W.S. & Ahn, Y.-S.S. (2018) A brief review of relationship between occupational benzene exposure and hematopoietic cancer. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 30, Available at: <https://doi.org/10.1186%2Fs40557-018-0245-9> [Accessed September 25, 2023].
- Zheng, Z., Zhu, Y., Li, X., Hu, W. & Jiang, J. (2017) Impact of marital status during diagnosis on cancer-caused specific survival in acute myeloid leukemia patients: a case-control and population-based study. *Oncotarget*, 8, 62666–62680 Available at: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16989> [Accessed September 25, 2023].