



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**TASA DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE REINDUCCIÓN
EN LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS (NO PROMIELOCÍTICA)
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
2020—2021**

PRESENTADO POR

LAURA DEL CARMEN CHAVEZ JIMENEZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA MÉDICA

ASESOR
MOISÉS ROSAS FEBRES

LIMA – PERÚ

2022



CC BY-NC-SA

Reconocimiento – No comercial – Compartir igual

El autor permite transformar (traducir, adaptar o compilar) a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**TASA DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE REINDUCCIÓN
EN LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS (NO PROMIELOCÍTICA)
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
2020—2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA MÉDICA**

**PRESENTADO POR
LAURA DEL CARMEN CHAVEZ JIMENEZ**

**ASESORA
MTRO. MOISÉS ROSAS FEBRES**

**LIMA, PERÚ
2022**

INDICE

	Págs.
Portada	i
Índice.....	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.1 Descripción de la situación problemática	4
1.2 Formulación del problema.....	7
1.3 Objetivos	7
1.3.1 Objetivo general:.....	7
1.3.2 Objetivos específicos:.....	7
1.4 Justificación.....	7
1.4.1 Importancia	7
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	8
1.5 Limitaciones	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	10
2.1 Antecedentes	10
2.2 Bases teóricas:.....	14
2.3 Definición de variables	22
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	24
3.1 Formulación de la hipótesis.....	24
3.2 Variables y su definición operacional	24
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	25
4.1 Diseño metodológico.....	25
4.2 Diseño muestral	25
4.3 Técnicas de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	27
4.5 Aspectos éticos	28
CRONOGRAMA	29
PRESUPUESTO	30
FUENTES DE INFORMACION	¡Error! Marcador no definido.
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

PAPER NAME	AUTHOR
LAURA DEL CARMEN CHAVEZ JIMENEZ - 05.10.22.ii.docx	LAURA DEL CARMEN CHAVEZ JIMENEZ

WORD COUNT	CHARACTER COUNT
9974 Words	56500 Characters

PAGE COUNT	FILE SIZE
36 Pages	188.2KB

SUBMISSION DATE	REPORT DATE
Oct 5, 2022 7:37 PM GMT-5	Oct 5, 2022 7:41 PM GMT-5

● **9% Overall Similarity**

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

- 9% Internet database
- 2% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database

● **Excluded from Similarity Report**

- Submitted Works database
- Bibliographic material
- Quoted material
- Cited material
- Small Matches (Less than 10 words)



MTRO. MOISÉS ROSAS FEBRES

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La leucemia mieloide aguda (LMA) son alteraciones en la clona de la célula madre hematopoyética, en la cual hay una producción de células que no son funcionales denominadas mieloblastos, las cuales infiltran en la médula ósea, incluso alcanzan otros órganos y sistemas, ello alteraría la morfología de diversos precursores que conllevaría a aparición de hemorragia y/o infecciones que pueden finalizar en la muerte del paciente (1).

De acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer, se estima un total de 20 050 nuevos casos de leucemia mieloide aguda y 11 540 muertes, los cuales representan el 1% y el 1.9% de todos los tipos de cáncer, respectivamente para el 2022 en los Estados Unidos (2). La estadística de GLOBOCAN 2020 reportó 474 519 de nuevos casos de leucemia aguda (incluye fenotipo mieloide y linfoide) y 311 594 muertes para ambos sexos y de todas las edades a nivel mundial en el 2020 (3). Asimismo, las estadísticas de Inglaterra determinó una proporción entre hombre y mujer en pacientes con LMA que oscila entre 1.1 a 1.3 (4) y en Norteamérica se evidencio en los pacientes con LMA un predominio étnico mayor en los caucásico no hispánicos y menor en caucásicos hispánicos, asiáticos y negros (5). En Latinoamérica y Caribe, del total de neoplasias malignas, las leucemias agudas corresponden a un 3%, con una tasa de casos nuevos estandarizados de LMA que conforman 4870 casos anuales (6).

De acuerdo con el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, la leucemia mieloide aguda se representó por cien mil habitantes un total de 2.7 casos, siendo el número de casos promedio anual de 812 pacientes con leucemia mieloide, de ellos 348 fueron varones y 441 mujeres; además de un índice de mortalidad de 1.9 según el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el tiempo de evaluación que comprende del 2013 al 2015 (7).

Además, se ha reportado a los cinco años una tasa de supervivencia de 30.5%, obteniendo una supervivencia mejor en las personas menores de 20 años (69%) de acuerdo al reporte del Instituto Nacional del Cáncer para el periodo 2012-2018 (8,9). En el país, se reportó una tasa de supervivencia del 24.6% en la población general de acuerdo con datos de la población general del INEN (10); se evidenció en un estudio previo se encontró una supervivencia a los seis meses del 69%, anual del 49.5% y a los dos años del 18% en una población de 39 pacientes adultos del Hospital Nacional Dos de mayo (11).

Asimismo, se evidencia que la tasa de curación de pacientes con LMA varía por edad siendo en menores de 60 del 35 - 40% y en mayores varía del 5-15%. Se han identificado predictores de respuesta a tratamiento dentro de ellos incluyen la edad, el tipo de leucemia primaria o secundaria, los cambios genéticos por los datos citogenéticos e inmunofenotipos identificados por citometría de flujo y la historia de previo de trasplante de médula ósea (12). Estas características permiten realizar estratificaciones de riesgo que influye en las respuestas al tratamiento de acuerdo con la European LeukemiaNet (ELN 2017), obteniéndose a los 3 años una supervivencia global de 59.1% en grupos de riesgo favorable, en riesgo intermedio de 32.6% y riesgo desfavorable de 22.6% (13).

Cabe mencionar que esta patología afecta predominantemente a la población adulta, con una media 68 años, en el cual se observan bajas tasas de remisión completa y menor tasa de respuesta; todo ello asociado a las mutaciones genéticas adquiridas, el cariotipo y el estado funcional del paciente (14). Por ello, el tratamiento intensivo inicia con una quimioterapia de inducción para poder conseguir una respuesta completa; posteriormente continúa con una terapia denominada consolidación cuyo fin es tratar la patología residual. Estos factores descritos influyen en el fracaso sistémico y/o de letalidad, la Refractoriedad al tratamiento o recaída del mismo (8).

Por este motivo, el tratamiento de la LMA en recaída es todo un desafío para el oncólogo clínico, debido a la pobre respuesta y pronóstico, obteniendo supervivencias prolongadas en solo un 10% de los pacientes, aun sin el paciente tiene oportunidad de un trasplante Alógeno de progenitores hematopoyéticos

(TPH alogénico), es más difícil ya que la mayoría de pacientes tienen edad avanzada y es más complicado obtener una respuesta para pase a trasplante (15).

El pronóstico de estos pacientes con recaída de enfermedad depende del estado basal, del momento de la recaída; si es temprana (menos de 6 meses) o tardía (mayor de 6 meses); y se asocia la posibilidad de realizar un trasplante alogénico (16). En pacientes con edad avanzada o frágil se usan medicamentos hipometilantes asociados a Ventoclax (inhibidor de proteína 2 de linfoma de células T), citarabina a bajas dosis, terapia con hidroxiurea; esquemas utilizados para aportar una mejoría en cuanto a calidad de vida (17). En pacientes con adecuado estatus performance son tributarios de uso de tratamiento sistémicos con quimioterápicos intensos, siendo ellos un puente para posibilidad de trasplante alogénico de células madre; además se realizan estudios de citogenética para poder ofrecer terapias blanco fijas de acuerdo a una mutación determinada, como ejemplo uso de tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa(TKi), para mutación en proteína FLT3; inhibidores de la enzima como deshidrogenasa isocitrato (IDH) como Ivosidenif, entre otros en estudio (18).

Estos tratamientos sistémicos pueden ocasionar complicaciones, los cuales están relacionadas con el tratamiento o con la enfermedad; dentro de las cuales tenemos: la depresión del sistema granulocítico hematopoyético que ocasiona neutropenia febril, la aplasia medular; la trombocitopenia con riesgo de sangrado y la anemia. Siendo de todas ellas la más letal la neutropenia febril en los pacientes con leucemia (19).

Actualmente, existe limitada evidencia en Perú acerca de la respuesta al tratamiento de inducción en pacientes con LMA recaída/refractaria; solo se ha evidenciado evaluaciones de tratamiento en primera línea en pacientes con LMA según lo descrito anteriormente (11,13). En general, a pesar de los estudios realizados hasta el momento el escenario clínico de la LMA recaída/refractaria tiene resultados pobres, y cuando se evidencia mutaciones puntuales susceptibles de tratamiento dirigido, estas terapias han mostrado resultados superiores a la terapia estándar (18,20).

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la tasa de respuesta a la quimioterapia de reinducción en leucemias mieloides agudas (no promielocítica) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de 2020 a 2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar la tasa de respuesta a la quimioterapia de reinducción en leucemias mieloides agudas (no promielocítica) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2020 al 2021.

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar la tasa de respuesta global, respuesta completa y parcial, al tratamiento de la quimioterapia de reinducción en leucemias mieloides agudas (no promielocítica) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2020 al 2021.

Determinar la tasa de respuesta global al tratamiento según el esquema utilizado en los pacientes con leucemia mieloide aguda (no promielocítica) en recaída del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2020 al 2021.

Determinar la tasa de respuesta global según el tiempo de recaída, temprana y tardía, de los pacientes con leucemia mieloide aguda (no promielocítica) que recibieron tratamiento de quimioterapia de reinducción del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2020 al 2021.

Describir las complicaciones del tratamiento de quimioterapia de reinducción en los pacientes con leucemia mieloide aguda (no promielocítica) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2020 al 2021.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Este estudio es relevante, debido a que requiere establecer el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento sistémico de reinducción en leucemias

mieloides agudas (no promielocítica), cuyo objetivo es poder conocer el manejo de los pacientes que presentan recaída de esta enfermedad, el cual constituye un desafío, puesto que no se han elaborado guías clínicas con tratamientos estandarizados en el contexto de estos pacientes. En la literatura podemos encontrar diversos estudios clínicos con diferentes tasas de respuesta al tratamiento de reinducción, los cuales se caracterizan por combinaciones de quimioterápicos intensos.

De esta manera, el presente estudio permitiría conocer factores cruciales para conseguir respuesta al tratamiento en la enfermedad recurrente en nuestra población, describir el tipo de respuesta, parcial y completa, los diferentes esquemas de tratamiento y conocer el esquema con mayor respuesta al tratamiento; además de reconocer las principales complicaciones; de esa manera esta investigación podría contribuir a mejorar el enfoque del manejo en los pacientes con enfermedad recaída y obtener en su calidad de vida un impacto positivo.

Asimismo, este estudio incrementará conocimientos sobre este tema de investigación, puesto que hay limitados estudios al respecto en el país, y se espera que fomente el desarrollo futuras investigaciones sobre la quimioterapia de reinducción en LMA.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

Este proyecto presenta una proposición factible en vista que dispone de los recursos humanos, materiales y financieros para su desarrollo.

Asimismo, previa autorización del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, los datos de los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología Medica durante el tiempo de estudio, se extraerán de los archivos virtuales y en físico de historias clínicas. De igual manera los resultados de los análisis de médula ósea se obtendrán a través del sistema informático de este establecimiento de salud. Además, cabe precisar que se solicitará la aprobación ética correspondiente.

De este modo, la ejecución de este estudio es viable y factible.

1.5 Limitaciones

Una de las limitaciones corresponde a que este trabajo tiene un diseño descriptivo retrospectivo tipo cohorte histórico, esta investigación nos permitirá conocer la tasa de respuesta al tratamiento de reinducción en pacientes con LMA recaída o refractaria, determinar la respuesta parcial o completa al tratamiento y permitirá conocer cuál de los esquemas tiene mejor respuesta en estos pacientes; siendo así, proporcionar una base para investigaciones posteriores.

Otra potencial limitación es que, de acuerdo con la cronología, será un estudio retrospectivo, en el cual se obtendrá información del historial médico del paciente según sus historias archivadas en físico o virtuales durante el periodo 2020 al 2021; por ello, es posible que existan datos incompletos o que no sea posible ubicar las historias clínicas; no obstante, la investigadora espera que dicha situación ocurra en pocos pacientes que completen el perfil de este protocolo de estudio.

Asimismo, es importante considerar que en los años elegidos para realizar la investigación (2020 al 2021), el país se encontraba en emergencia sanitaria debido a la pandemia COVID-19; por ello, se realizaron consultas médicas virtuales, aspecto que puede limitar la obtención de algunos datos adicionales que requieran la presencia del paciente durante consulta médica física. Por otro lado, otro factor que no puede dejarse de mencionar fue que se disponía de un menor número de camas para tratamiento sistémicos intensivos para quimioterapia de reinducción; de este modo, se priorizó para las hospitalizaciones a los paciente con neoplasias hematológicas que cursaron con infección COVID-19 durante el tiempo de pandemia.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

García et al., en 2022, presentaron resultados de un estudio descriptivo retrospectivo, el cual tuvo el fin de evaluar al venetoclax (medicamento que se dirige selectivamente a contra una proteína BCL-2 (*linfoma de células B*), activando la apoptosis) asociado a azacitidina, evaluado en 39 pacientes con LMA recaída/refractaria. Estudio realizado en el Instituto Paoli-Calmettes en Francia. Los datos se recolectaron entre enero de 2020 a diciembre de 2021. Se encontró citogenética adversa en el 36% de los pacientes, con una tasa de respuesta general del 37%, que incluye 13% respuesta completa, 8% de respuesta completa sin recuperación hematológica, 3% de respuesta parcial ($p = 0.005$). En cuanto a la supervivencia general, la mediana que se obtuvo fue de 5.9 meses, además de acuerdo a la citogenética adversa fue de 2.2 meses y de 8.7 meses cuando presentaron citogenética intermedia. En la supervivencia libre de leucemia se evidenció una media de 9.4 meses. Se concluye que combinación de Venetoclax con azacitidina puede ser un tratamiento eficiente para pacientes seleccionados con LMA recaída/refractaria (21).

Xu et al., en 2018, realizaron un análisis de cohorte retrospectivo con el fin de valorar la sobrevida global y la tasa de respuesta del tratamiento en pacientes diagnosticados de LMA en recaída/refractario, de acuerdo a diversos esquemas de tratamiento sistémico. Se realizó en el Hospital Central de Xiangyang, China de enero 2013 a diciembre 2016, en el cual se revisó las historias de 142 pacientes. Los esquemas terapéuticos utilizados fueron; la asociación de citarabina con fludarabina y filgrastim, en 46 pacientes; citarabina con daunorrubicina y filgrastim, en 30 pacientes, citarabina asociado a cladribina y filgrastim, en 27 pacientes; citarabina con etopósido y mitoxantrona en 17 pacientes; citarabina y mitoxantrona en 12 pacientes; citarabina asociado a idarrubicina o daunorrubicina en 10 pacientes. Los resultados del estudio arrojaron que el 3.5.5% de pacientes logro respuesta completa, el 49% una remisión general (respuestas parcial y completa) y 18% consiguió pase para TPH. En cuanto a la mediana de sobrevida global fue de 8 meses, con un 29% de sobrevida anual y a los tres años de 11.1%. La mayoría de los esquemas obtuvieron una respuesta

completas similar, modificar la tasa de supervivencia, pero cabe destacar que el esquema con citarabina asociado a cladribina y filgrastim incrementó la tasa de respuesta global; por ello, se sugiere debiera ser el esquema elegido para pacientes con recaída de LMA (22).

Anders et al., en 2017, ejecutaron un ensayo retrospectivo en el Hospital West de Virginia, Estados Unidos, con la finalidad de evaluar el régimen basado en citarabina altas dosis (HIDAC-6), como esquema de rescate en LMA recaída/refractaria. La muestra fue de 26 pacientes que recibieron citarabina como agente único a dosis de 3 gramos por metro cuadrado (m²) intravenoso cada 12 horas interdiario los días 1-3-5. Los datos se recolectaron retrospectivamente de los pacientes hospitalizados entre junio de 2001 y julio de 2015. En cuanto al seguimiento en supervivencia se evidencio una mediana de 10.4 meses (rango 1.6-112.2 meses). Obteniéndose en el 62% una respuesta completa, con 22.3 meses (rango 0.7 a 112 meses) de mediana de supervivencia libre de recaídas, con una supervivencia libre de eventos de 4.7 (rango 0.5 a 112 meses) y con 9.6 meses de sobrevida global. El 35% de los pacientes pudieron proceder posteriormente a trasplante alogénico. Las toxicidades relacionadas con el tratamiento incluyeron fiebre neutropénica (38%), infección (35%), neurotoxicidad (8%) y toxicidad cutánea (8 %). Siendo el primer estudio que concluye que HIDAC-6 tuvo resultados efectivos en pacientes más jóvenes con LMA recaída/refractaria que puede servir como puente hacia trasplante sin toxicidad significativa (23).

Mohty et al., en el 2016, realizaron un ensayo multicéntrico fase II realizado en diferentes hospitales de Francia, los datos se recolectaron de pacientes con LMA que han fracasado al tratamiento primario que se sometieron a trasplante alogénico entre 2010 y 2013. Se evaluaron 24 paciente LMA en refractaria/recaída, con el objetivo de evaluar la viabilidad del régimen secuencial basado en curso corto de quimioterapia: Clofarabina (30 mg/m² /día) y arabinósido de citosina (1 g/m²/día) durante 5 días, con 3 días de descanso, seguido de un tratamiento de intensidad reducida y paso para trasplante alogénico de células madre combinando ciclofosfamida (60 mg/kg), busulfán intravenoso (3,2 mg/por kilo diario) por 2 días y globulina antitimocito (2,5 mg/kg/día) durante 2 días. Los pacientes en remisión completa el día 120 recibieron el trasplante del

donante. Dieciocho pacientes (75%) lograron la remisión completa. El seguimiento tuvo una mediana de 24.6 meses, con supervivencia global del 54% (IC al 95%: 33-71) a 1 año y a los 2 años del 38% (IC del 95%: 18-46). La incidencia acumulada de mortalidad sin recaída fue del 8% (IC 95%: 1-24) al año y a los 2 años del 12% (IC 95%: 3-19). Se concluye que los resultados del estudio de fase II muestran una adecuada eficacia y seguridad para este régimen propuesto; sin embargo, se requiere desarrollar estudios de fase III (24).

Ravandi et al., en el 2015, publicaron un ensayo fase 3, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, en pacientes con LMA refractaria o recaídos mayores de 18 años. Se evaluaron 101 hospitales de sitios internacionales en primera recaída, desde diciembre 2010 a setiembre 2013. De esa manera, 711 pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir Vosaroxina (90 mg por m², endovenoso, durante el primer y cuarto día del primer curso; luego 70 mg por m² en ciclos posteriores) más citarabina (1 g/m²) días 1 - 5) o placebo más citarabina; siendo la supervivencia global la variable principal de eficacia. En cuanto a la supervivencia global se obtuvo una mediana de 7.5 meses (IC del 95 %: 6.4-8.5) en el grupo de vosaroxina más citarabina y de 6.1 meses (5.2-7.1) en el grupo de placebo. La mortalidad temprana a los 30 días fue de 28 (8%) en el grupo de vosaroxina frente a 23 (7%) con placebo. Los eventos secundarios de grado 3 tuvieron mayor frecuencia en el grupo de vosaroxina más citarabina e incluyeron neutropenia febril (47% vs. 33%), estomatitis (15% vs. 3%), hipopotasemia (15% vs. 6%), bacteriemia (12% vs. 5%), y neumonía (11% vs. 7%), respectivamente. Se concluye que a pesar de no completar diferencias con significancia estadística en la variable principal de comparación de ambos grupos, se sugiere que la adición de vosaroxina a la citarabina podría tener un beneficio clínico para algunos pacientes con LMA recaída o refractaria (25).

Thiel et al., durante 2015, publicaron un estudio alemán con 252 pacientes con LMA recidiva o refractaria, cuyo objetivo primario fue valorar la dosis óptima de tratamiento de citarabina asociada a mitoxantrona, fludarabina, factor estimulante de colonias, conocida como MITOFLAG. La muestra se reclutó de 33 instituciones internacionales de Europa de noviembre 1999 a noviembre 2006. Se compararon la dosis en infusión de citarabina (150 mg/m² durante 24 horas por 1 a 5 días) a

124 pacientes, versus bolo (1000mg/m² en infusión de 1 hora cada 12 horas por 1 a 5 días) a 128 pacientes; con el fin de evaluar la tasa de respuestas completas después del primer ciclo de tratamiento. Las tasas de respuestas completas después del tratamiento con citarabina en bolo fue de 54% versus infusión de 43% con $p = 0.01$. Sin evidenciarse diferencias significativas en cuanto a toxicidad hematológica; sin embargo se evidenciaron mayor frecuencia de infecciones con el tratamiento en bolo 80% versus infusión 69% ($p = 0.01$). De acuerdo a la sobrevida libre de enfermedad, la mediana fue comparable entre ambos brazos de 7.8 vs. 7.1 meses, al igual que la supervivencia global de 7.1 meses vs. 6.6 meses. Se concluye que a pesar de no evidenciar diferencias significativas hubo una tendencia a favor de citarabina en bolo (26).

Leonardo et al., en 2014, publicaron una investigación descriptiva retrospectiva en pacientes con LMA en recaída con edad mayor de 15 años, cuya finalidad fue de acuerdo al esquema IDA-FLAG determinar la tasa de remisión completa (asociación de Citarabina con Fludarabina y Filgrastim), además de la duración de respuesta y la supervivencia global. Tuvo lugar en Colombia en el Instituto de Cancerología de abril 2009 a abril del 2012. Fueron incluidos 64 pacientes, de los cuales consiguieron respuesta completa en 58% y el 27% fueron refractarios; con una mediana de sobrevida global fue 5.8 meses y sobrevida sin eventos de 2.6 meses. En cuanto a las toxicidades, la principal fue la hematológica, evidenciándose en un 47% la neutropenia febril inmediatamente posterior tratamiento sistémico. Se concluye que este esquema de tratamiento logra inducir respuestas completas en pacientes recaídos quienes presentaron toxicidades manejables, siendo una puerta hasta poder lograr el trasplante de consolidación (27).

Vera et al., en el 2018, desarrolló el estudio retrospectivo analítico en Perú, cuya finalidad era establecer en pacientes con leucemia aguda, la supervivencia global anual y de 5 años. Se valoraron 262 pacientes con leucemias agudas, 29.2% (77 pacientes) del Hospital de Trujillo Víctor Lazarte Echegaray y 70.8% (178 pacientes) del Hospital de Chiclayo Almanzor Aguinaga Asenjo. La supervivencia global anual fue 35% en el Hospital de Chiclayo y 22% en el de Trujillo; siendo la supervivencia a los 5 años muy baja, de 0% en hospital de Trujillo y 3% en hospital

de Chiclayo. Además en pacientes menores de 46 años se evidenció mejor tasa de supervivencia (30%). A pesar que solo se evaluó en el estudio la supervivencia global sin diferenciar el subtipo linfoide del mielóide, está a los 5 años fue muy baja; siendo por ello, muy importante realizar mayores estudios para evaluar una mejor respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes (28).

Lovato et al., en 2015, efectuó un análisis descriptivo de pacientes con LMA que recibieron tratamiento en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, entre 1995 y 2008. El objetivo fue comparar la respuesta del tratamiento sistémico de inducción en menores de 60 años comparado con los mayores. La muestra fue de 208 pacientes, 155 fueron menores de 60 años y 55 fueron mayores. El 48.4% obtuvieron una tasa de remisión completa, tasa de mortalidad 12.5% y sobrevida global 17.9%, las cuales fueron a favor del grupo menores de 60 años a los 5 años, con una mediana de 11 meses. Mientras para los adultos mayores, fue del 29.1% la tasa de respuestas completas, la tasa de mortalidad 23.6% y sobrevida global 12.1% con mediana de 6 meses respectivamente. Se concluye que los pacientes jóvenes tienen mejor respuesta a tratamiento sistémicos (29).

2.2 Bases teóricas

Leucemias agudas

Comprende un conjunto de enfermedades hematológicas heterogéneas cuya base es presencia de precursores inmaduros de diferentes células sanguíneas en la evaluación del frotis periférico. La base de esta patología inicia con cambios cromosómicos y mutaciones genéticas que culminan en la transformación de las células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea.

Todo ello conlleva a una producción insuficiente de células hematopoyéticas normofuncionantes; conduciendo a reemplazo del tejido hematopoyético normal por un incremento de depósito de blastos, ocasionando disminución de diversas células hematológicas causando citopenias, evidenciándose la célula inmadura en sangre periférica denominada blastos, dando diagnóstico la evidencia mayor del 20% de ellos en cito morfología de médula ósea (30).

Leucemia mieloide aguda no promielocítica

Del total de casos de leucemias la leucemia mieloide aguda (LMA) representan aproximadamente entre el 30 al 35%, siendo en adultos la forma más común de leucemia, con edad media de 66 años, y menos frecuente en menos de 45 años. La incidencia de esta enfermedad muestra un incremento progresivo a mayor edad teniendo una incidencia en 80% en adultos (31).

Clasificación

Según la French American-British, se organiza de acuerdo a su morfología, su tinción citoquímica y citometría de flujo. Permitiendo separarlos en dos subtipos de acuerdo al tipo de blasto puede ser linfoides o mieloides, siendo esta última dividida en 8 subtipos de acuerdo a su grado de diferenciación. Otra clasificación está dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), abarcan algunos de estos factores pronósticos, divididos en diversos grupos de riesgo (32).

Evaluación del pronóstico

La causa más común de no mantener respuesta con el tratamiento de inducción es la recaída de enfermedad. La supervivencia general para pacientes con LMA en recaída a los 5 años es solo del 10%(33). Los factores pronóstico para riesgo de recaída comprenden: mayor edad, duración de respuesta hasta la recaída, posibilidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos y determinadas alteraciones citogenéticas. Para determinar la elección del tratamiento en cada caso, es fundamental la estratificación de riesgo citogenético y molecular (34). Los resultados moleculares además o informan algunas mutaciones objetivas como tirosina quinasa FMS-like 3 (*FLT3*), *IDH1* e *IDH2* ofrecen nuevas opciones terapéuticas. Debido a que la secuenciación de próxima generación (NGS), no da un enfoque general con un espectro de genes mutados en leucemia mieloide aguda, donde se evidencian otras mutaciones pronosticas como *NPM1*, *CEBPA con doble mutación*, *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1*.

La prueba del Antígeno Humano Leucocitario (HLA) debe solicitarse en los pacientes con diagnóstico nuevo de leucemia mieloide aguda que cuentan con donante potencial a fin de tener opción del trasplante alogénico posterior a

tratamiento de inducción satisfactorio sobre todo en paciente catalogados como alto riesgo (35).

Principios del tratamiento

La base del tratamiento de esta patología se da en tres fases, iniciando con un tratamiento sistémico de inducción, el cual tiene como objetivo la remisión de la enfermedad; continúa con tratamiento de consolidación y posterior a este el tratamiento de mantenimiento. El riesgo de recaída de enfermedad dentro de 6 a 9 meses posterior a culminar tratamiento de inducción, es mayor en aquellos que no recibieron tratamiento consolidación.

Este tratamiento está influenciado por diferentes factores asociados al propio paciente como edad, comorbilidades asociadas, estado basal, y mielodisplasia pre-existente, además de características ya sea morfológicas o genéticas desfavorables propias de la enfermedad (31).

a) Fase de inducción

Se utiliza un esquema denominado 3+7 el cual se infunden dos quimioterápicos: Doxorrubicina 60 miligramos por metro cuadrado diario por 3 días, citarabina 100 miligramos por metro cuadrado durante 7 días. De alcanzar la respuesta completa, continua con un segundo curso de tratamiento quimioterápico o dependiendo de tolerancia se limita días a un esquema más corto denominado 5 + 2 (citarabina 5 días y Doxorrubicina 2 días). El uso del filgrastim se indica en pacientes con complicaciones como neutropenia febril o prolongada.

En mayores de 60 años no tributarios de tratamiento intensos pueden utilizar regímenes como hipometilantes (azacitidina, decitabina); citarabina dosis bajas 20 mg subcutáneo cada 12 horas por 10 días; hidroxiurea 1-2g/m² diarios como citorreductor.

b) Fase de consolidación

Una vez obtenida una respuesta completa, continua con la siguiente fase con administración de citarabina en dosis alta, a 3g/m² cada 12 h en infusión de 3 horas interdiario los días 1-3-5, que se repiten de 3 - 4 cursos, mensual (de 28 a 35 días) evaluando la recuperación del hemograma. En pacientes con citogenética de riesgo alto se debe tener en cuenta el TPH alogénico.

c) Fase de mantenimiento

Si posterior al tratamiento de consolidación el paciente mantiene la respuesta, y teniendo en cuenta la edad de los pacientes y comorbilidades, incluyéndose pacientes con mielodisplasia, deben recibir tratamiento sistémico paliativo y cuidados de soporte, por dos años, bajo esquemas como: 6-mercaptopurina 50 mg/m² diario, Metotrexate 20 mg/m² semanal, ciclofosfamida 200 mg/ m² semanal y vincristina 1.4 mg /m² máximo 2 mg mensual (31).

Criterios de respuesta

i. Respuesta completa

En estudio de medula ósea al final de tratamiento sistémico, con evidencia de blastos <5% en aspirado con presencia de espículas, cuerpos de auer sin blastos, o presencia de enfermedad extramedular, con estudio de sangre periférica dentro de parámetro normales, con neutrófilos >1000/ml, plaquetas >100.000/ml, y citogenética normal aquellos que cuentan con alteraciones genéticas.

ii. Respuesta parcial

En estudio de medula ósea al final de tratamiento sistémico, con evidencia de blastos hasta 5 a 25% o una reducción > o igual al 50% en el porcentaje de en aspirado de médula ósea y normalización del conteo hematológico.

iii. Enfermedad refractaria

Se encuentran los pacientes que al culminar el tratamiento sistémico de inducción no alcanzaron una respuesta completa.

iv. Recaída o recidiva de enfermedad

Presencia de blastos >5% en médula ósea posterior a haber alcanzado respuesta completa; puede ser de dos tipos: temprana dentro de los 12 primeros meses y tardía posterior a los 12 meses de la respuesta obtenida (36).

Tratamiento en recaída/Refractariedad

Para los pacientes con LMA en recaída/refractaria no existe un consenso de tratamiento estandarizado, por lo cual se deben considerar muchos factores al elegir la terapia para estos pacientes y las estrategias terapéuticas tienen diversos objetivos celulares de encontrarse alguna mutación objetivo.

El TPH alogénico es de elección en estos pacientes; sin embargo la elegibilidad para el trasplante depende de la edad de los pacientes, así como de las comorbilidades. Antes de las células hematopoyéticas génicas, es necesaria la terapia de rescate, especialmente para pacientes con estudios de medula ósea con evidencia con alto porcentaje de blastos. En general, en pacientes con LMA recaída/refractaria con el trasplante se logra solo una supervivencia del 20% al 35% a los 4 años (18,37).

Tratamiento de quimioterapia sistémica de reinducción

La quimioterapia de reinducción es el tratamiento intensivo de rescate en un paciente con enfermedad que no ha respondido a tratamiento inicial (refractaria) o que haya recurrido luego de haber conseguido una respuesta completa (recaída).

Actualmente hay varios protocolos de tratamiento intensivo como terapia de rescate (ver cuadro inferior). Las antraciclinas y la citarabina en dosis altas suelen ser la columna vertebral de estos regímenes de rescate. Los ejemplos de regímenes incluyen fludarabina, citarabina, idarrubicina y filgrastrim (FLAG-IDA) y mitoxantrona, etopósido y citarabina (MEC). Las tasas de respuestas completas esperadas con estos regímenes son de alrededor del 29% al 66% (36,37) .

En un estudio observacional retrospectivo, se combinó venetoclax, un inhibidor oral altamente selectivo de la leucemia/linfoma-2 de células B pequeñas, con el régimen de rescate intensivo FLAG-IDA. El estudio evaluó a 13 pacientes con LMA en recaída/refractaria recibieron FLA-V-IDA (FLAG-IDA más venetoclax administrados los días 1 a 7); se compararon retrospectivamente con 81 pacientes tratados con FLAG-IDA convencional. Es importante destacar que la adición de venetoclax durante 7 días no resultó en un exceso de toxicidad hematológica. En el grupo de FLA-V-IDA se consiguió una tasa de respuesta global fue del 69 % frente al 47 % en pacientes tratados con FLAG-IDA, sin evidenciar mayor toxicidad

hematológica con Venetoclax; mostrando una mediana de supervivencia global y libre de eventos similares en un seguimiento de 9.3 meses (38).

Otro esquema utilizado es usando MEC, dicho tratamiento fue utilizado en un estudio previo que compara el uso de tratamiento con daunorrubicina asociado citarabina versus MEC (mitoxantrona 6 mg/m², etopósido 80 mg/m² y citarabina 1 g/m² por 6 días) en 32 pacientes. En general, en 21 pacientes (66%) se logró una respuesta con una mediana de duración de 16 semanas, con infecciones en un 91% de los pacientes, y mostrando datos de supervivencia similares a otros estudios (39).

Algunos grupos prefieren regímenes con cladribina (cladribina/arabinósido citosina/mitoxantrona/G-CSF) o clofarabina (clofarabina/citarabina/G-CSF). Sin embargo, estos regímenes han producido resultados igualmente pobres a pesar de su promesa inicial (40).

La eficacia de estos regímenes y variaciones similares es relativamente decepcionante con tasas de respuestas completas que oscilan entre 20% y 65% y la mediana de duración de la respuesta es menor de 1 año (41).

Tratamiento no intensivo

La terapia no intensiva es de elección para pacientes con LMA adultos mayores o con comorbilidades significativas. Desde la aprobación de los hipometilantes (HMA) con la decitabina y la azacitidina en la LMA se han convertido en el estándar de atención de elección en pacientes mayores. Un ensayo fase III con 488 pacientes ancianos con LMA, la mediana de supervivencia global se incrementó con el uso de la azacitidina de 6.5 a 10.4 meses con tratamientos convencionales. Fuera de los ensayos clínicos, la mediana de supervivencia global de estos tratamientos tuvo una mediana de 7 a 8 meses (42).

En este contexto, la aprobación por la agencia de Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA), del venetoclax en pacientes ancianos con LMA en el año 2018, la cual ha cambiado positivamente el panorama del tratamiento para estos pacientes. La aprobación de este medicamento se basó en

el estudio venetoclax asociado a citarabina a dosis bajas (subcutánea 20 mg cada 12 horas por 10 días) e hipometilantes. El 54% de los pacientes tratados con venetoclax y citarabina dosis baja consiguieron una remisión completa con una mediana de supervivencia global de 10,1 meses (43). Cabe destacar que los pacientes en recaída quienes no han utilizado venetoclax previamente pueden beneficiarse de este tratamiento como segunda o tercera línea, pero no como agente único, ya que no tiene una actividad significativa como monoterapia (44).

Tratamiento dirigido:

Si bien algunas mutaciones son estables y permanecen presentes en el momento del diagnóstico y la recaída, otras mutaciones pueden perderse o ganarse, de modo que el perfil molecular en el momento del diagnóstico y la recaída puede diferir (45).

Inhibidores de quinasa hepática fetal (FLT3)

Las mutaciones del receptor de tirosina cinasa (TKi) de FLT3 ocurren en <10 % de los pacientes con LMA. Cabe señalar que estas mutaciones pueden ser inestables durante la evolución clonal y, por lo tanto, desaparecer o emerger en la recaída. El pronóstico de pacientes que presentan una mutación positiva para FLT-ITD recidivante es malo (42). El estudio fase III (ADMIRAL), evaluó a 371 pacientes con LMA en recaída/refractaria con mutaciones en FLT3 fueron aleatorizados 2:1 para recibir gilteritinib versus quimioterapia de rescate sistémica. Se logró respuesta completa o parcial en el 34% del gilteritinib frente al 15.3 % en los pacientes con tratamiento estándar. Además demostraron una mediana de supervivencia global significativamente más larga con 9,3 meses en comparación con 5,6 meses en el brazo estándar (46).

Se evaluó en LMA recaída/refractaria otro TKi de segunda generación como quizartinib en un estudio de 245 pacientes tratados con este medicamento versus 122 pacientes los cuales recibieron diferentes esquemas de tratamiento sistémico en recaída de enfermedad. Se evidenció una supervivencia global a favor de TKi de 6.2 meses versus 4 meses, siendo aprobado en este contexto en Japón, más no está aprobado por FDA (47).

Inhibidores de IDH1/2

También se ha desarrollado una terapia dirigida para pacientes con LMA que albergan mutaciones en IDH1 e IDH2 que ocurren en 6% a 10% de los pacientes. El enasidenib, un inhibidor oral de IDH2 mutado se ha estudiado como monoterapia en pacientes con LMA recaída/refractaria con mutación de IDH2. Un estudio fase I/II, se evidenció la tasa de respuesta entre estos pacientes fue de 40.3 % (media de duración de respuesta de 5.8 meses). La supervivencia global tuvo una mediana de 9.3 meses para todos y 19.7 meses para el 19.3 % de los pacientes con LMA que lograron respuesta completa (48). Ivosidenib, un inhibidor IDH1 oral, fue aprobado para la LMA recaída/refractaria por la FDA en 2018 y, desde 2019, también como tratamiento inicial para pacientes ancianos con LMA mutada en IDH1 (49).

Complicaciones

Posterior a tratamiento quimioterápico se pueden observar las siguientes complicaciones:

- Neutropenia febril:

Más del 90% de episodios febriles se asocian a neutropenia durante el tratamiento sistémico. Las causas más frecuentes incluyen procesos infecciosos de vía respiratoria baja, seguidas de punto gastrointestinal. La frecuencia de esta complicación varía durante la inducción entre 35% y 78% y en la fase de consolidación llegando hasta un 65%.

- Anemia:

Disminución de hemoglobina por debajo de 12 g/dl; clasificada: grado 1 de 12 a 10; grado 2 de 10-8 g/dl; grado 3 de 8-6.5g/dl; y grado 4 menor de 6.5g/dl. De acuerdo con la magnitud de la anemia se indicarán eritropoyetina y soporte transfusional.

- Trombocitopenia:

Se caracteriza por disminución del número de plaquetas con valores inferiores a 150.000/l, ocasionando aparición de hematomas y riesgo de sangrado. Los grados van de acuerdo al número de plaquetas; grado 1 con plaquetas entre 150.000 y 100.000; grado 2 entre 100.000 y 50.000/l; grado 3 entre 25.000 y 50.000/l; y grado 4 menor de 25.000/l, con indicación de soporte transfusional de plaquetas.

- Toxicidad gastrointestinal.
Ocasionalmente náuseas y vómitos y medidos en diferentes grados; grado 1 relacionado a 1 episodio; grado 2 de 2-5 episodios; grado 3 más de 6 episodios que requiere hidratación endovenosa; y grado 4 con consecuencias potencialmente mortales.
- Mucositis:
Irritación de las mucosas secundaria a tratamiento sistémico o radiación, con afectación que va desde la boca al ano, en ubicación de mucosa gastrointestinal. Hay diferentes grados de acuerdo a la lesión; 1er grado evidencia eritema y dolor moderado; 2do grado caracterizado por edema y úlcera dolorosa; grado 3 donde no hay tolerancia oral; y 4to grado que requiere nutrición endovenosa. El manejo es de acuerdo con el grado de afección, desde enjuagues analgésicos, antibióticos y antifúngicos (50).

2.3 Definición de variables

Leucemia mieloide aguda no promielocítica

Enfermedad caracterizada por un crecimiento de células clonales precursoras hematopoyéticas alteradas no maduras (blastos), que ocupan la médula ósea y afecta otros órganos causando bi o tricitemia (51).

Respuesta global

Engloba pacientes que luego del tratamiento quimioterápico han conseguido respuesta completa o parcial (52).

Respuesta completa

Pacientes con aspirado final de médula ósea, posterior al tratamiento de quimioterapia, con evidencia menor del 5% de blastos, y recuento adecuado de células sanguíneas (51).

Respuesta parcial

Reducción en el aspirado medular de al menos un 50% de blastos del inicio hasta un intervalo de 5-25%, y la normalización de las series sanguíneas (51).

Recaída de enfermedad

Es la reaparición de blastos en sangre periférica mayor a 20% posterior a un periodo libre de enfermedad o haber logrado una remisión completa (51).

Refractariedad al tratamiento

Pacientes que posterior hasta de dos cursos de tratamiento sistémico de inducción no alcanzan respuesta completa (51).

Quimioterapia de reinducción

Tratamiento sistémico en pacientes con leucemia mieloide aguda los cuales no han conseguido una remisión completa posterior al primer curso de quimioterapia de inducción (35)

Recaída temprana

Reaparición de blastos mayor de 5% en estudio de médula ósea dentro de los 6 meses posteriores a lograr una respuesta completa (31).

Recaída tardía

Reaparición de blastos mayor de 5% en estudio de médula ósea posterior a los 6 meses de haber conseguido una respuesta completa (31).

Sobrevida libre de enfermedad

Tiempo que se mide posterior a tratamiento sistémico en el cual se obtiene una respuesta y el paciente se mantiene sin signos de enfermedad oncológica activa (32).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Este estudio no cuenta con hipótesis ya que es una investigación descriptiva, longitudinal, retrospectiva de cohorte histórica.

3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo por naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores	Medio de verificación
Tasa de Respuesta global al tratamiento	% de pacientes con respuesta completa o parcial posterior al tratamiento sistémico.	Cuantitativo	% de pacientes con respuesta completa/parcial	De razón	0%+	Historia Clínica
Respuesta completa (RC)	Se establece con un aspirado medular posterior al tratamiento con valor < a 5% de blastos.	Cualitativa	% de blastos en médula ósea	Nominal	blastos en médula ósea: (1) <5% (2) ≥ 5%	Historia clínica
Respuesta parcial (RP)	Se establece con un aspirado medular posterior al tratamiento, con blastos de 5-25%.	Cualitativa	% de blastos en médula ósea	Nominal	blastos en médula ósea: (1) 5 a 25% (2) > 25%	Historia clínica
Tipo de Esquema Utilizado (independiente)	Diversos fármacos quimioterápicos utilizados para los pacientes con LMA en recaída	Cualitativo	Esquema de Quimioterapia	Nominal	FLAGIDA: 1 MITOFLAG:2 MEC:3 HAM:4	Historia Clínica
Recaída temprana (covariable)	Presencia de blastos > 5 % en médula o sangre periférica después de haber logrado la 1RC menos 6 meses del tratamiento.	Cualitativa	% de blastos en médula ósea	Nominal	blastos en médula ósea (1) >5% (2) ≤ 5%	Historia Clínica
Recaída tardía (covariable)	Presencia de blastos > 5 % en médula o sangre periférica después de haber logrado la 1RC mayor 6 meses del tratamiento	Cualitativa	% de blastos en medula osea	Nominal	blastos en médula ósea (1) >5% (2) ≤ 5%	Historia Clínica
Complicaciones (50)	Problema médico que se presenta durante tratamiento sistémico	Cualitativo	presencia o ausencia de problemas médicos	Nominal	Si (presencia): 1 No (ausencia): 2	Historia Clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Estudio cuantitativo observacional de tipo descriptivo, longitudinal y retrospectivo tipo cohorte histórica.

4.2 Diseño muestral

Población Universo

Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Población de Estudio

Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda no promielocítica con tratamiento de quimioterapia de reinducción del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años de 2020 y 2021.

Criterios de elegibilidad

Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda no promielocítica con tratamiento de quimioterapia de reinducción del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Paciente que recibió tratamiento entre los años de 2020 y 2021.

Pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 15 y 40 años

Criterios de Exclusión:

Pacientes que abandonaron o no completaron el esquema de tratamiento.

Pacientes con historias clínicas incompletas para datos requeridos.

Pacientes gestantes.

Tamaño de la muestra

La muestra incluye a los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda no promielocítica que reciben tratamiento de reinducción en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2020 - 2021. Se estima que hay anualmente alrededor de 90 ingresos con diagnóstico compatible con los criterios

de inclusión del proyecto en estudio, por lo cual a dos años de estudio se esperaría reclutar la información de 180 pacientes.

Muestreo o selección de la muestra

La muestra incluye a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda no promielocítica con tratamiento de quimioterapia de reinducción del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de 2020 y 2021.

4.3 Técnicas de recolección de datos

La técnica para recolectar los datos se basará en la evaluación de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda recaída/refractaria con tratamiento sistémico de reinducción. Dicho proceso se realizará cuando se obtenga la autorización del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, y se realizará de acuerdo a las variables del estudio, una ficha donde se recolecten los datos, elaborada por la investigadora principal. Esta ficha será completada, posterior a la aprobación del trabajo de investigación, a partir de Octubre 2022, de lunes a viernes dos horas al día.

Instrumentos de recolección de información:

La recolección de datos está orientada a construir la ficha para describir la cohorte histórica (Anexo 2):

- Características sociodemográficas (edad, sexo, nivel educativo, presencia de hermano(a) de madre y padre)

- Estado basal: escala de medición de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), y evalúa el estado funcional y dependencia del paciente para realizar actividades básicas.

- Comorbilidades y complicaciones

- Tipos de esquemas de tratamiento quimioterápico

- Respuesta al tratamiento

- Recaídas

- Sobrevida libre de enfermedad

Medición del Estado Basal

De la historia clínica se obtendrá el registro de la medición del estado basal, el cual está estandarizado en el área oncológica, por la escala de medición de ECOG

(Eastern Cooperative Oncology Group) afirmada desde 1974 por Oken et al., y utilizada para estudios clínicos en pacientes oncológicos. Esta es una escala que evalúa el grado de desempeño de un paciente de acuerdo a su facultad para cuidarse a sí mismo, sus actividades cotidianas y capacidad física (deambular, trabajar, entre otras) y está validado por la OMS (53). Se clasifica de la siguiente manera:

0: completamente activo

1: restringido actividades físicamente extenuantes, ejemplo: realiza trabajo domésticos y trabajo de oficina

2: ambulatorio, despierto alrededor del 50% de horas de vigilia

3: se cuida solo, confinado a más del 50% en la cama o silla.

4: inhabilitado, no lleva ningún autocuidado.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Se evaluará considerando respuesta completa y parcial y de la siguiente manera (51)

Respuesta completa: estudio de médula ósea con ausencia de blastos

Respuesta parcial: presencia en estudio de médula ósea de blastos de 5-20% o reducción menor del 50% de blastos del inicio de tratamiento.

Evaluación de la recaída

Se evaluará considerando respuesta temprana y tardía y de la siguiente manera (51)

Respuesta temprana: aparición de blastos en estudio de médula ósea menor de 6 meses de respuesta completa

Respuesta tardía: aparición de blastos en estudio de médula ósea mayor de 6 meses de respuesta completa

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Para el análisis de los datos se utilizará el programa de SPSS versión 26. Al ingresar los datos, se procederá a la limpieza de ellos y control de calidad, para ello se revisará todas las variables de la base.

Se realizará un análisis estadístico descriptivo de las variables de este estudio. De esta manera, presentaran utilizando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas; y utilizando medidas de dispersión y tendencia central para las variables cuantitativas.

Según el análisis inferencial, para asociar de variables conjuntas cualitativas como la edad, sexo, estado basal, comorbilidades y complicaciones, para asociarlas con la variable de tasa de respuesta al tratamiento se utilizara prueba de regresión de poisson.

En cuanto a la valoración de la tasa de respuesta al tratamiento según el tipo de respuesta obtenida (parcial o completa) se utilizara la prueba regresión de poisson.

La evaluación de la relación entre la respuesta a la terapia y esquema utilizado se realizará usando la prueba regresión de poisson.

La evaluación de la relación entre la respuesta y el tipo recaída temprana o tardía y determinar posibilidad de asociación se realizará usando la prueba regresión de poisson.

Finalmente se evaluara la supervivencia global de los pacientes con tratamiento de reinducción mediante regresión de Cox.

4.5 Aspectos éticos

Se solicitara aprobación del Comité de Ética de la Universidad de San Martín de Porres; así como la autorización del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para acceder a revisar los datos solicitados.

Además, se garantizará la confidencialidad de la información recolectada de cada paciente, puesto que la ficha de recolección de datos se encontrará codificada. A la base de datos de este estudio con toda la información de los pacientes sólo será de acceso de la investigadora principal; y dichos datos sólo serán utilizados con la finalidad de cumplir los objetivos de este estudio.

CRONOGRAMA

Meses	2022					
	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Elaboración	X					
Aprobación		X				
Recolección de datos		X	X	X		
Procesamiento y análisis				X		
Elaboración de informe					X	X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	200.00
Internet	100.00
Impresiones	300.00
Logística	250.00
Traslados	150.00
Estadista	300.00
TOTAL	1300.00

FUENTES DE INFORMACION

1. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1 de junio de 2020;31(6):697-712.
2. Acute Myeloid Leukemia - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [citado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
3. Leukaemia Source Globocan cancer Observatory 2020 [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf>
4. Acute myeloid leukaemia (AML) incidence statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [citado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-aml/incidence>
5. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G, et al. Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 10 de marzo de 2016;2:16010.
6. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2010;60(5):277-300.
7. Meza DEP, Pe IP, Rojas DEP, Dia DE, Jose D, Vilca R. DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICA DEL CÁNCER INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS. :173.
8. Emadi A, York J. Leucemia mieloide aguda - Hematología y oncología [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-mieloide-aguda-lma>
9. Berkman AM, Andersen CR, Cuglievan B, McCall DC, Lupo PJ, Parsons SK, et al. Long-Term Outcomes among Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Leukemia: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1 de junio de 2022;31(6):1176-84.
10. Vidaurre T, et al - GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/03072014_GU%C3%8DA_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_LEUCEMIA_MIELOIDE_AGUDA.pdf
11. Higuera -Bromley NJ, Cano -Cárdenas LA, Loayza -Urcia NE, Vargas JADLC. Factores asociados al pronóstico y supervivencia en pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de leucemia mieloide aguda del hospital nacional dos de mayo período 2014 a 2016. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* [Internet]. 11 de febrero de 2020;19(1). Disponible en: <https://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol19/iss1/4>
12. Perea Durán G. Factores pronósticos en leucemia mieloide aguda: utilidad de los estudios inmunofenotípicos y moleculares [Internet] [Ph.D. Thesis]. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). Universitat Autònoma de Barcelona; 2011 [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/51435>

13. Pajet E, et al - EVALUACION TECNOLOGICA SANITARIA - 2021.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2021/02/002-2021-1.pdf>
14. Wu S, Yang S, Zhu L, Wang Y, Zhang Y, Zhou J, et al. Prognosis of Patients With de novo Acute Myeloid Leukemia Resistant to Initial Induction Chemotherapy. *Am J Med Sci.* mayo de 2016;351(5):473-9.
15. Cranco S et al. Tratamiento de rescate quimioterápico de la leucemia mieloide aguda recaída y/o refractaria.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/vol21/extra3/06-vol21-extra_noviembre.pdf
16. Bérard E, Röllig C, Bertoli S, Pigneux A, Tavitian S, Kramer M, et al. A scoring system for AML patients aged 70 years or older, eligible for intensive chemotherapy: a study based on a large European data set using the DATAML, SAL, and PETHEMA registries. *Blood Cancer J.* 11 de julio de 2022;12(7):107.
17. Serio B, Giudice V, Morini D, Guariglia R, Vitolo R, Manzo P, et al. Efficacy of Decitabine and Venetoclax as Salvage and Bridge Therapy to Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Multiresistant Acute Myeloid Leukemia Patient. *Case Rep Oncol.* 7 de junio de 2022;15(2):593-8.
18. Thol F, Ganser A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(8):66.
19. Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, Herbrecht R, Maertens J, Menna P, et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia.* 2022;36(5):1215-26.
20. Zarnegar-Lumley S, Caldwell KJ, Rubnitz JE. Relapsed acute myeloid leukemia in children and adolescents: current treatment options and future strategies. *Leukemia.* agosto de 2022;36(8):1951-60.
21. Garcia S, Hospital MA, Alary AS, Saillard C, Hicheri Y, Mohty B, et al. Azacitidine Plus Venetoclax for the Treatment of Relapsed and Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients. *Cancers.* enero de 2022;14(8):2025.
22. Xu J, Lv TT, Zhou XF, Huang Y, Liu DD, Yuan GL. Efficacy of common salvage chemotherapy regimens in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. *Medicine.* septiembre de 2018;97(39):e12102.
23. Anders B, Veltri L, Kanate AS, Shillingburg A, Shah N, Craig M, et al. Outcomes of Six-Dose High-Dose Cytarabine as a Salvage Regimen for Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Adv Hematol.* 2017;2017:6464972.
24. Mohty M, Malard F, Blaise D, Milpied N, Socié G, Huynh A, et al. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 1 de enero de 2017;102(1):184-91.

25. Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, Lancet JE, Craig MD, Vey N, et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 1 de septiembre de 2015;16(9):1025-36.
26. Thiel A, Schetelig J, Pönisch W, Schäfer-Eckart K, Aulitzky W, Peter N, et al. Mito-FLAG with Ara-C as bolus versus continuous infusion in recurrent or refractory AML—long-term results of a prospective randomized intergroup study of the East German Study Group Hematology/Oncology (OSHO) and the Study Alliance Leukemia (SAL)†. *Annals of Oncology*. 1 de julio de 2015;26(7):1434-40.
27. Domínguez Senín L, Rodríguez Rodríguez JN, Garrido Martínez MT, Sánchez Argáiz M, Martín Chacón E. Efectividad y seguridad del régimen FLAG-IDA en leucemias agudas resistentes o recidivantes. *Farmacia Hospitalaria*. 1 de julio de 2012;36(4):261-7.
28. Tello-Vera S, Colchado-Aguilar J, Carpio-Vásquez W. Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. 2018;30:9.
29. Lovato PE. Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. :7.
30. Tovar JO, Martínez MB, Ibarra AAB, Ceballos EC, Alfaro CC, Zamora JRE, et al. Leucemia Aguda Mieloblástica. :4.
31. Cranco S et al .Leucemias Agudas.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/2017/006-Leucemias%20Agudas.pdf>
32. Arber DA, Erba HP. Diagnosis and Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes (AML-MRC). *American Journal of Clinical Pathology*. 4 de noviembre de 2020;154(6):731-41.
33. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood*. 27 de agosto de 2020;136(9):1023-32.
34. Ferrara F, Palmieri S, Mele G. Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. agosto de 2004;89(8):998-1008.
35. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, et al. Prognostic Significance of the European LeukemiaNet Standardized System for Reporting Cytogenetic and Molecular Alterations in Adults With Acute Myeloid Leukemia. *JCO*. 20 de diciembre de 2012;30(36):4515-23.
36. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2013;88(4):317-27.
37. Webster JA, Luznik L, Gojo I. Treatment of AML Relapse After Allo-HCT. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2021 [citado 18 de septiembre de 2022];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.812207>
38. Shahswar R, Beutel G, Klement P, Rehberg A, Gabdoulline R, Koenecke C, et al. FLA-IDA salvage chemotherapy combined with a seven-day course of venetoclax (FLAVIDA) in patients with relapsed/refractory acute leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2020;188(3):e11-5.

39. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, Meloni G, Petti MC, Monarca B, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *JCO*. julio de 1991;9(7):1210-4.
40. Muluneh B, Buhlinger K, Deal AM, Zeidner JF, Foster MC, Jamieson KJ, et al. A Comparison of Clofarabine-based (GCLAC) and Cladribine-based (CLAG) Salvage Chemotherapy for Relapsed/Refractory AML. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 1 de enero de 2018;18(1):e13-8.
41. Leopold LH, Willemze R. The Treatment of Acute Myeloid Leukemia in First Relapse: A Comprehensive Review of the Literature. *Leukemia & Lymphoma*. 1 de enero de 2002;43(9):1715-27.
42. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 16 de julio de 2015;126(3):291-9.
43. Dinardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 13 de agosto de 2020;383(7):617-29.
44. Aldoss I, Yang D, Aribi A, Ali H, Sandhu K, Malki MMA, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 1 de septiembre de 2018;103(9):e404-7.
45. Wagner K, Damm F, Thol F, Göhring G, Görlich K, Heuser M, et al. FLT3-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Haematologica*. 1 de mayo de 2011;96(5):681-6.
46. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 12 de mayo de 2022;386(19):1868-1868.
47. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 de julio de 2019;20(7):984-97.
48. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 10 de agosto de 2017;130(6):722-31.
49. Dinardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 21 de junio de 2018;378(25):2386-98.
50. Efectos secundarios de la quimioterapia - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/115.informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-sekundarios-d-la-quimioterapia>
51. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 1 de junio de 2019;17(6):721-49.

52. Instituto Nacional del Cancer. Diccionario de cáncer [Internet]. 2011 [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/tasa%20de%20respuesta>
53. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. diciembre de 1982;5(6):649-56.

ANEXOS

1.- Matriz de consistencia

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
<p>¿Cuál es la tasa de respuesta a la quimioterapia de reinducción en leucemias mieloides agudas (no promielocítica) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas el 2020 a 2021?</p>	<p>Objetivo general Determinar la tasa de respuesta a la quimioterapia de reinducción en leucemias mieloides agudas (no promielocítica) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2020 al 2021.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la tasa de respuesta global, respuesta completa y parcial, al tratamiento de la quimioterapia de reinducción en leucemias mieloides agudas (no promielocítica) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2020 al 2021. - Determinar la tasa de respuesta global según el esquema utilizado en los pacientes con leucemia mieloide aguda (no promielocítica) en recaída del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2020 al 2021. - Determinar la tasa de respuesta global según el tiempo de recaída, temprana y tardía, de los pacientes con leucemia mieloide aguda (no promielocítica) que recibieron tratamiento de quimioterapia de reinducción del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2020 al 2021. - Describir las complicaciones del tratamiento de quimioterapia de reinducción. 	<p>El tipo de estudio no cuenta con hipótesis debido a que es una investigación descriptiva, longitudinal, retrospectiva de cohorte histórica.</p>	<p>Estudio observacional de tipo descriptivo, longitudinal y retrospectivo o tipo cohorte histórica.</p>	<p>Población Universo Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.</p> <p>Población de Estudio Pacientes con criterios de inclusión que reciben tratamiento de quimioterapia de reinducción.</p> <p>Tamaño de la muestra Se estima a dos años de estudio se esperaría reclutar la información de 180 pacientes.</p> <p>Procesamiento de datos Para el análisis de los datos se utilizará el programa de SPSS. Según el análisis inferencial, para asociar de variables cualitativas se utilizara prueba de regresión de poisson.</p>	<p>Ficha de Recolección de datos (Anexo 2): Con los siguientes datos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Características sociodemográficas de la población. - Estado basal (ECOG), comorbilidades y complicaciones - Tipos de esquemas de tratamiento quimioterápico - Respuesta al tratamiento. Recaídas tempranas y tardías. - Tiempo de sobrevida.

2.- Instrumento de recolección de datos

TASA DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE REINDUCCIÓN EN LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS (NO PROMIELOCÍTICA) INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2020 – 2021

Fecha: ___/___/2022

N° de ficha: _____

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICA

1. Edad: _____
2. Sexo: Varón Mujer
3. Nivel educativo:
 Analfabeto Primaria Secundaria Superior
4. Presencia hermano de padre y madre: si no
5. Números de hermano de padre y madre: _____

ESTADO BASAL (ECOG)

Categorías 1 2 3 4

COMORBILIDADES

Presencia Si No
Tipos HTA DM OTROS _____

REFRACTARIEDAD A TRATAMIENTO:

Si No

RECAÍDA:

- Porcentaje de Blastos en médula ósea/sangre periférica _____
- Recaída temprana (indicar el mes _____)
- Recaída Tardía (indicar el mes _____)

TIPO TRATAMIENTO

- FLAGIDA MITOFLAG MEC HAM
 Otros _____

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE REINDUCCIÓN

- Porcentaje de Blastos final en la biopsia de médula ósea _____
Respuesta completa
Respuesta parcial

COMPLICACIONES: Presencia Si No

Tipos de complicaciones

- Anemia (valor de hemoglobina _____)
 Neutrófilos (valor de neutrófilos _____)
 Plaquetas (valor de plaquetas _____)
 Mucositis (grado 1, grado 2, grado 3)
 Otros _____

SOBREVIDA:

- Meses sin enfermedad (_____)