

Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de acuerdo con la citogenética y el tratamiento de consolidación

Juan Felipe Combariza-Vallejo¹

RESUMEN

Introducción: la supervivencia de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) puede variar de acuerdo con el cariotipo y el tratamiento recibido.

Métodos: en esta cohorte retrospectiva se evaluaron la supervivencia, sus factores pronósticos y su asociación con el cariotipo inicial, en 66 pacientes con LMA menores de 60 años, que recibieron quimioterapia o trasplante alogénico de médula ósea.

Resultados: la supervivencia global a 2 años fue del 90 % para el grupo de bajo riesgo, del 61 % para el de riesgo intermedio y del 30 % para el de riesgo alto ($p = 0,016$). Se hallaron como factores que afectan la supervivencia global el no haber alcanzado la remisión completa (HR: 16,36; IC 95 %: 6,17-43,33) y el no recibir trasplante de progenitores hematopoyéticos (HR: 4,76; IC 95 %: 1,36-16,69). Como factores de riesgo para la recaída de la enfermedad se identificaron el cariotipo de alto riesgo (HR: 9,18; IC 95 %: 1,22- 68,56) y la no realización de trasplante (HR: 3,06; IC 95 %: 1,14-8,18).

Conclusión: este estudio sugiere que en Colombia la supervivencia global de los pacientes con LMA con riesgo citogenético intermedio o alto puede mejorar cuando reciben como parte del tratamiento el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

PALABRAS CLAVE

Cariotipo; Colombia; Leucemia Mieloide Aguda; Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas

SUMMARY

Survival cohort of patients under 60 years with acute myeloid leukemia according to cytogenetics and consolidation treatment

Introduction: Survival of patients with acute myeloid leukemia (AML) differs according to karyotype and the treatment they receive.

¹ Médico hematólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
Correspondencia: Juan Felipe Combariza Vallejo; jcombariza@hptu.org.co

Recibido: agosto 11 de 2014

Aceptado: septiembre 11 de 2014

Cómo citar: Combariza-Vallejo JF. Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de acuerdo con la citogenética y el tratamiento de consolidación. *Iatreia*. 2015 Oct-Dic;28(4):(378-387). DOI 10.17533/udea.iatreia.v28n4a03.

Methods: In this retrospective cohort we evaluated survival, its prognostic factors and its association with the initial karyotype in 66 patients younger than 60 years with AML, who received chemotherapy or allogeneic bone marrow transplantation.

Results: Overall survival at 2 years was 90 % in the low risk group, 61 % in the intermediate risk group and 30 % in the high risk group ($p = 0.016$). The following factors affected overall survival: not having reached complete remission (HR: 16.36; IC 95 %: 6.17-43.33), and not having received haematopoietic stem cell transplantation (HR: 4.76; IC 95 %: 1.36-16.69). As risk factor for relapse we found: High risk karyotype (HR: 9.18; IC 95 %: 1.22-68.56) and not having performed haematopoietic stem cell transplantation (HR: 3.06; IC 95 %: 1.14-8.18).

Conclusion: This study suggests that in Colombia the global survival of young patients with AML with intermediate or high cytogenetic risk at diagnosis may improve when they receive hematopoietic stem cell transplantation as part of the treatment.

KEY WORDS

Acute Myeloid Leukaemia; Colombia; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Karyotype

RESUMO

Coorte de sobrevivência em pacientes menores de 60 anos com leucemia mielóide aguda de acordo com a citogenética e o tratamento de consolidação

Introdução: a sobrevivência de pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) pode variar de acordo com o cariótipo e o tratamento recebido

Métodos: nesta coorte retrospectiva se avaliaram a sobrevivência, seus fatores prognósticos e sua associação com o cariótipo inicial, em 66 pacientes com LMA menores de 60 anos, que receberam quimioterapia ou transplante alogênico de medula óssea.

Resultados: a sobrevivência global a 2 anos foi de 90 % para o grupo de baixo risco, de 61 % para o de risco intermediário e de 30 % para o de risco alto ($p = 0,016$). Acharam-se como fatores que afetam a sobrevivência global o não ter atingido a remessa completa (HR: 16,36; IC 95 %: 6,17-43,33) e o não receber transplante de progenitores hematopoiéticos

(HR: 4,76; IC 95 %: 1,36-16,69). Como fatores de risco para a recaída da doença se identificaram o cariótipo de alto risco (HR: 9,18; IC 95 %: 1,22- 68,56) e a não realização de transplante (HR: 3,06; IC 95 %: 1,14-8,18).

Conclusão: este estudo sugere que na Colômbia a sobrevivência global dos pacientes com LMA com risco citogenético intermediário ou alto pode melhorar quando recebem como parte do tratamento o transplante de progenitores hematopoiéticos.

PALAVRAS CHAVES

Cariótipo; Colômbia; Leucemia Mielóide Aguda; Transplante de Células Mãe Hematopoiéticas

INTRODUCCIÓN

La leucemia mielóide aguda (LMA) es una enfermedad grave cuyo tratamiento inicial con quimioterapia de inducción produce una respuesta completa en el 60 % a 80 % de los pacientes; sin embargo, la mayoría recaen y finalmente mueren. Por medio del cariotipo se han identificado diferentes grupos de riesgo, con base en los cuales se puede optar por una estrategia terapéutica adaptada, que incluye el tratamiento intensivo con trasplante alogénico de médula ósea o la quimioterapia.

En las bases de datos PUBMED y EMBASE no se encuentra ninguna referencia colombiana sobre este asunto, y en la literatura regional, según la base LILACS, solo se encuentra un artículo en el país sobre la epidemiología de la leucemia promielocítica, que no alude a la supervivencia (1). En revistas no indexadas se encontraron dos reportes adicionales; en uno de ellos se menciona la citogenética, que no se hizo en 48 % de los casos, pero no se informa sobre la supervivencia; en el otro no hubo información de citogenética en 49 % de los pacientes, pero sí sobre la supervivencia global (mediana de 17 meses) y la tasa de supervivencia a 2 años (28 %), sin mencionar el trasplante de médula ósea como estrategia de tratamiento (2,3).

Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* recomiendan como tratamiento de consolidación para la LMA en el grupo de riesgo citogenético intermedio continuar la quimioterapia con dosis altas de citarabina, trasplante alogénico si se tiene un donante idéntico o trasplante autólogo, y en los pacientes de riesgo alto por cariotipo, trasplante alogénico o inclusión en un ensayo clínico (4).

En Colombia se desconocen el comportamiento clínico de la LMA de acuerdo con las características del cariotipo y la situación actual del trasplante de médula ósea en este contexto. Este trabajo se hizo para conocer la supervivencia en el país de pacientes con LMA menores de 60 años, y su relación con factores citogenéticos y con el tratamiento instaurado: quimioterapia o trasplante alogénico de médula ósea.

MÉTODOS

Estudio analítico de tipo cohorte para evaluación pronóstica y de supervivencia en pacientes menores de 60 años con diagnóstico de LMA, que recibieron tratamiento con intención curativa en el Hospital Pablo Tobón Uribe, de Medellín, Colombia, en el período comprendido entre agosto del 2003 y mayo del 2013. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigaciones de la institución.

Se obtuvieron los datos del registro de pacientes del Servicio de Hematología y se los completó con la revisión de la historia clínica. Se tomaron las siguientes variables: edad, sexo, número de leucocitos en el momento del diagnóstico, cariotipo, respuesta completa de la enfermedad, si se hizo trasplante alogénico, recaída y muerte.

El cariotipo se clasificó como de riesgo bajo, intermedio o alto, así:

Bajo si tenía alguna de las siguientes alteraciones: t (15;17), t (8;21) inv. (16) o t (16;16).

Intermedio: cariotipo normal, cariotipo desconocido, +8, o cualquier otra anomalía en el cariotipo no clasificada como de riesgo alto o bajo.

Alto: cariotipo complejo con más de tres anormalidades cromosómicas, t(9;22), hipodiploidia, 7q-,5q-.

La respuesta al tratamiento se definió según las recomendaciones del *Grupo Internacional de Trabajo para el Diagnóstico, la Estandarización de los Criterios de Respuesta, los Resultados del Tratamiento y las Normas de Información para Ensayos Terapéuticos en Leucemia Mieloide Aguda* (5), a saber:

Remisión completa: recuento de blastos en la médula ósea menor del 5 %, sin evidencia de bastones de Auer, con recuento absoluto de neutrófilos mayor de 1.000/ μ L y recuento de plaquetas por encima de 100.000/ μ L.

Recaída: en los pacientes que habían alcanzado la remisión completa, reaparición de blastos (más del 5 %) en la sangre periférica o la médula ósea.

Supervivencia global: evaluada en meses desde el momento del diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

Supervivencia libre de evento: evaluada desde el momento del diagnóstico hasta la falla del tratamiento, la recaída o la muerte por cualquier causa.

Censura: se definió como tal cuando el individuo en la última observación no ha presentado el evento que se desea evaluar. En la evaluación de la supervivencia global y libre de evento fueron censurados los pacientes que no habían presentado este último al finalizar la observación, aportando así tiempo de seguimiento en supervivencia.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron con medidas de resumen como medias o medianas, según su distribución, además de su correspondiente medida de dispersión como desviación estándar o rango intercuartílico, respectivamente. Las cualitativas, como proporciones. Para evaluar la asociación de dos variables nominales se hizo la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. El análisis de supervivencia se efectuó usando el método de Kaplan-Meier y para la comparación de las curvas de supervivencia de dos grupos se usó el Log Rank test. La evaluación de supervivencia de acuerdo con el tratamiento de consolidación se hizo solamente comparando los grupos de riesgo intermedio y alto debido a que el grupo de bajo riesgo no recibe de forma rutinaria trasplante de médula ósea; para el análisis multivariado se utilizó el método de evaluación de riesgos proporcionales de Cox incluyendo en el modelo las variables que en el examen bivariado tengan un valor de p menor de 0,20. Se estableció un nivel de significancia del 5 % y se evaluaron intervalos de confianza del 95 %. Todos los análisis se llevaron a cabo mediante el paquete estadístico SPSS 19.

RESULTADOS

Entre agosto del 2003 y mayo del 2013 se presentaron 66 pacientes menores de 60 años con diagnóstico de

LMA que recibieron quimioterapia con intención curativa. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 18 meses; cinco pacientes tuvieron seguimiento menor de 5 meses por cambio del sitio de atención del

asegurador, pero aportaron datos para la supervivencia global y libre de enfermedad, por lo que no fueron excluidos. Las características basales de la población se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la población

Característica	Pacientes estudiados: 66
Edad	Media: 39,5 años. DE: 12,75 (15-59)
Sexo	Hombres: 23 (34,8 %) Mujeres: 43 (65,2 %)
Leucocitos/ μ L	Mediana: 9.400 (700-224.000)
Riesgo citogenético	Bajo: 11 (16,7 %) Intermedio: 45 (68,2 %) Alto: 10 (15,2 %)
Cariotipo	Normal: 23 (34,8 %) Desconocido: 16 (24,2 %) t(15;17): 8 (12,1 %) t(8;21): 3 (4,5 %) Hipodiploidia: 4 (6,1 %) Hiperdiploidia: 1 (1,5 %) Trisomía 8: 1 (1,5 %) t(9;22): 2 (3 %) Complejo: 4 (6,1 %) Otros: 4 (6,1 %)

El tratamiento de inducción se hizo con idarrubicina a la dosis de 12 miligramos/m² de superficie corporal en los días 1 a 3, y citarabina 100 miligramos/m² de superficie corporal en infusión continua los días 1 a 7; los pacientes con leucemia promielocítica aguda recibieron idarrubicina y ácido todo-transretinoico.

En 52 pacientes (78,8 %) hubo respuesta completa (RC) al tratamiento inicial; los 14 restantes no alcanzaron dicha respuesta; de ellos, 8 fallecieron durante la inducción y 6 fueron refractarios al tratamiento inicial.

De acuerdo con el riesgo citogenético, la tasa de respuesta completa fue como sigue: en pacientes de bajo riesgo 90,9 % (10/11); en los de riesgo intermedio 77,8 % (35/45) y en los de riesgo alto 60 % (6/10) ($p = 0,210$).

El tratamiento de consolidación fue la quimioterapia en 48 pacientes (72,7 %); en los 18 restantes (27,3 %) se hizo en algún momento trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Once de los 18 trasplantes

(61,1 %) se hicieron en la primera respuesta completa; 6 (33 %), en la segunda y 1 (6 %) en la tercera. De acuerdo con el riesgo citogenético, el trasplante se hizo en 1 de los 11 pacientes de bajo riesgo (9,1 %), en 15 de los 45 de riesgo intermedio (33,3 %) y en 2 de los 10 (20 %) de riesgo alto.

Evaluación de la supervivencia

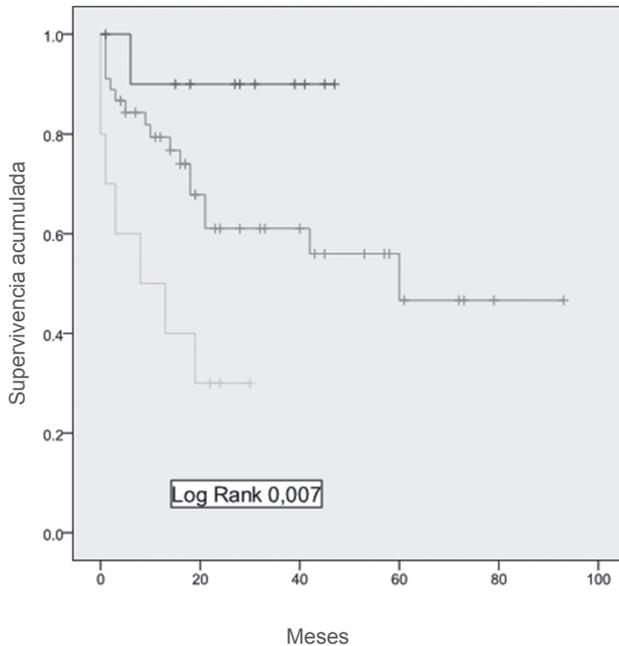
La mediana de supervivencia global (SG) para el grupo total fue de 60 meses (IC 95 %: 43,65-66,65) y la de supervivencia libre de evento (SLE), de 41 meses (IC 95 %: 23,15-58,81).

Supervivencia de acuerdo con el grupo de riesgo citogenético

La mediana de SG del grupo de riesgo alto fue de 8 meses (IC 95 %: 0,00-23,40) y la de los grupos de riesgo

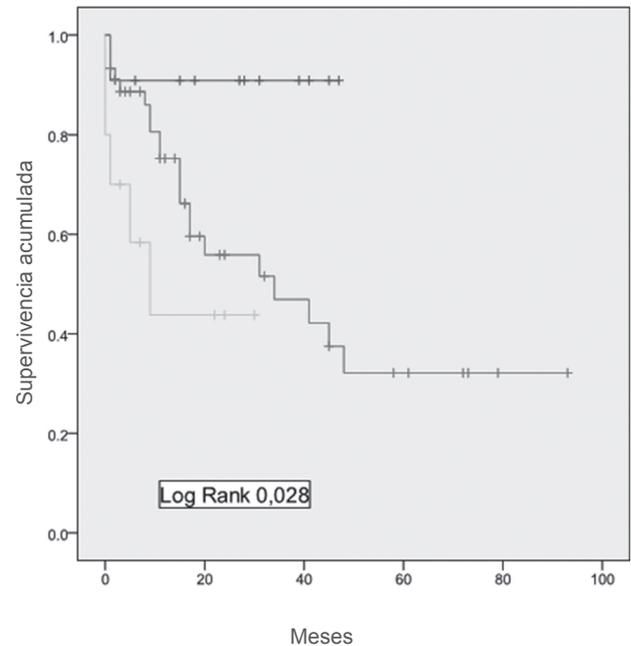
intermedio y bajo no se había alcanzado en 31 meses ($p = 0,007$). La tasa de SG a los 2 años fue del 90 % para el grupo de riesgo bajo, del 61 % para el de riesgo intermedio y del 30 % para el de riesgo alto ($p = 0,016$). La mediana de SLE para el grupo de riesgo alto fue de 9 meses (IC 95 %: 0,00-18,34), para el de riesgo

intermedio, de 34 meses (IC 95 %: 6,13-61,86) y no se había alcanzado a los 47 meses en el de riesgo bajo ($p = 0,028$) (figuras 1A y 1B). La tasa de SLE a los 2 años fue del 90 % para el grupo de riesgo bajo, de 55,9 % para el de riesgo intermedio y de 43 % para el de riesgo alto ($p = 0,062$).



Riesgo citogenético
 + — bajo
 + — intermedio
 + — alto

Figura 1A. Supervivencia global según el cariotipo, en meses



Riesgo citogenético
 + — bajo
 + — intermedio
 + — alto

Figura 1B. Supervivencia libre de evento según el cariotipo, en meses

Evaluación de la supervivencia de acuerdo con el tratamiento de consolidación

En pacientes de riesgo intermedio y alto, la mediana de SG fue de 21 meses para los tratados solo con quimioterapia y no se había alcanzado en 66 meses para el grupo de trasplante ($p = 0,005$) (figura 2). La tasa de SG a los 2 años fue del 84 % para los pacientes de trasplante y del 35,3 % para los que recibieron quimioterapia. Para el grupo de riesgo citogenético

intermedio, la mediana de supervivencia con quimioterapia fue de 21 meses y no se había alcanzado a los 66 meses en el grupo de trasplante; la tasa de supervivencia a los 2 años fue del 43 % en el grupo de quimioterapia y del 93 % en el de trasplante ($p = 0,03$); en el grupo de riesgo alto la mediana de supervivencia fue de 3 meses frente a 13 meses al comparar la quimioterapia con el trasplante, y la tasa de supervivencia a los 2 años fue del 25 % frente al 50 % ($p = 0,53$).

La SLE en los pacientes de riesgo intermedio fue de 16 meses (IC 95 %: 6,13-61,86) para los pacientes que recibieron quimioterapia y no se alcanzó la mediana en el grupo de trasplante ($p = 0,053$) con SLE a 2 años

del 41,3 % frente al 77 %, respectivamente. Para el grupo de alto riesgo no hubo diferencias: la SLE fue de 5 meses en el grupo de trasplante y de 7 meses en el de quimioterapia ($p = 0,77$).

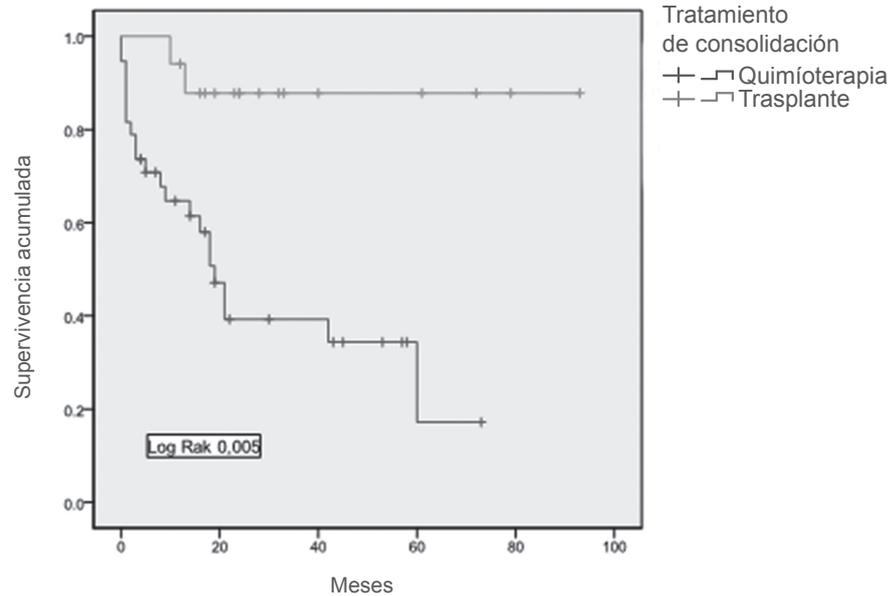


Figura 2. Supervivencia global en pacientes con cariotipo de riesgo intermedio y alto de acuerdo con el tratamiento de consolidación

En el análisis univariado de la supervivencia global se encontraron como factores predictivos de mortalidad los siguientes: continuar solamente la quimioterapia, sin trasplante, y no alcanzar la remisión completa de la enfermedad (confirmado con el análisis multivariado); también, no haber alcanzado la remisión completa (HR: 16,36; IC 95 %: 6,17-43,33) y continuar con

quimioterapia sin trasplante (HR: 4,76; IC 95 %: 1,36-16,69).

En cuanto a la supervivencia libre de evento, se encontraron como factores de riesgo el cariotipo de alto riesgo (HR: 9,18; IC 95 %: 1,22-68,26) y la consolidación sin trasplante (HR: 3,06; IC 95 %: 1,14-8,18) (tablas 2 y 3).

Tabla 2. Análisis multivariado para la evaluación de los factores de riesgo de muerte en pacientes con leucemia mieloide aguda

Análisis multivariado			
Variable	HR	IC (95 %)	Significancia (p)
Cariotipo de alto riesgo	4,57	0,59-35,17	0,110
Consolidación con quimioterapia	4,76	1,36-16,75	0,015
No alcanzar la RC	16,36	6,17-43,33	< 0,001

Tabla 3. Análisis multivariado para la evaluación de los factores de riesgo de recaída en pacientes con leucemia mieloide aguda

Análisis multivariado			
Variable	HR	IC (95 %)	Valor p
Cariotipo de alto riesgo	9,18	1,22-68,56	0,031
No trasplantar	3,06	1,14-8,18	0,025

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes menores de 60 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, estudiada en una institución en Medellín, Colombia, se encontraron los siguientes factores de riesgo asociados a la disminución de la supervivencia global: no haber alcanzado la remisión completa de la enfermedad y continuar el tratamiento con quimioterapia sin recibir trasplante durante la evolución. Para la supervivencia libre de evento los principales factores pronósticos adversos que predijeron la recaída fueron: pertenecer al grupo citogenético de alto riesgo y no haber recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Estos datos son similares a los reportados en la literatura según los cuales se hace la clasificación del riesgo de acuerdo con el cariotipo y en los pacientes con riesgo intermedio o alto se consolida el tratamiento con trasplante alogénico de médula ósea, mientras que en los de citogenética favorable se aconseja continuar con quimioterapia.

La principal forma de establecer un pronóstico de recaída o muerte en los pacientes con LMA es hacer el cariotipo en el momento del diagnóstico. Se han descrito tres grupos de riesgo de acuerdo con la citogenética; el de riesgo bajo tiene tasa de supervivencia a 5 años entre 55 % y 88 %; el de riesgo intermedio, entre 20 % y 40 % y el riesgo alto entre 3 % y 10 % (6,7). En los pacientes clasificados como de riesgo favorable (bajo) se recomienda continuar con la quimioterapia, pero en aquellos con cariotipo desfavorable (riesgo intermedio o alto) se buscan estrategias para mejorar la supervivencia. El trasplante de médula ósea puede ser una opción curativa, pero por la mortalidad temprana relacionada con él hay dudas sobre la conveniencia de hacerlo de rutina.

En diversos estudios se ha planteado la posibilidad de tratamiento adaptado al riesgo. La supervivencia libre de progresión a 4 años en pacientes con riesgo intermedio es del 30 % al recibir tratamiento de consolidación con quimioterapia (8).

En el 2005 se publicó el primer metaanálisis sobre el uso del trasplante en la primera remisión completa. Se incluyeron cinco estudios entre 1995 y 2003, y se encontró beneficio del trasplante alogénico sobre los demás grupos de tratamiento (HR: 1,17; IC 95 %: 1,06-1,30). Al evaluar según el grupo citogenético de riesgo, solo se evidenció beneficio en los pacientes de riesgo alto (9).

En el año 2007, el grupo cooperativo HOVON/SAKK presentó un metaanálisis de tres estudios para evaluar la supervivencia, de acuerdo con el grupo citogenético de riesgo, en pacientes con LMA tratados con trasplante alogénico en la primera remisión completa, comparados con aquellos que recibieron solo quimioterapia. Se incluyeron 2.287 pacientes, con los siguientes resultados: no hubo diferencia en el grupo general en la supervivencia global a 4 años: 54 % frente a 46 % (HR: 0,85; IC 95 %: 0,7-1,03; $p = 0,09$), pero sí en la supervivencia libre de progresión: 48 % frente a 37 % (HR: 0,71; IC 95 %: 0,59-0,85). De acuerdo con el grupo de riesgo citogenético, no se encontraron diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión en el grupo de bajo riesgo; en el de riesgo intermedio no hubo diferencias en la supervivencia global, pero sí mejora en la supervivencia libre de progresión: 53 % frente a 41 % (HR: 0,73; IC 95 %: 0,56-0,94); en el de riesgo alto hubo mejora en la supervivencia global: 40 % frente a 34 % (HR: 0,82; IC 95 %: 0,62-1,04) y en la supervivencia libre de progresión: 33 % frente a 17 % (HR: 0,43; IC 95 %: (0,3-0,6) (10).

El metaanálisis más grande, publicado en el 2009, incluyó 24 estudios; se observó beneficio del trasplante alogénico en la primera remisión completa en términos de supervivencia global (HR: 0,9; IC 95 %: 0,82-0,97) y supervivencia libre de progresión (HR: 0,80; IC 95 % 0,74-0,86). De acuerdo con el cariotipo, el beneficio se documentó en los grupos de riesgo intermedio y alto (11).

En el Reino Unido existe controversia sobre el momento de realización del trasplante en pacientes con LMA con riesgo estándar. Encontraron que se puede lograr una supervivencia prolongada al trasplantar pacientes que han recaído y alcanzan una segunda remisión completa, pero sugieren diferir este tratamiento por la mayor posibilidad de muerte no asociada con recaída en el grupo de trasplante (12).

Se ha encontrado que anomalías en ciertos genes como mutaciones en FLT3, NPM1, KIT y CEBPA tienen significancia para el pronóstico en los pacientes con LMA, principalmente en aquellos con cariotipo normal, porque hasta el 45 % de ellos pueden tener alguna de estas anomalías lo que hace que este grupo citogenético sea muy heterogéneo. Las mutaciones en los genes CEBPA o NPM1 se consideran de mejor pronóstico, mientras que las duplicaciones del receptor de la tirosina-quinasa del gen FLT3 confieren un pronóstico adverso; por esta razón algunos expertos han recomendado hacer el trasplante como consolidación solo en los pacientes con cariotipo normal que tengan anomalías de alto riesgo como las mutaciones del FLT3 (13,14).

En la literatura se ha planteado la opción del trasplante autólogo; la mortalidad relacionada con este tratamiento es menor del 6 %, pero la tasa de recaídas puede ser del 30 % al 50 %, con tasa de supervivencia libre de progresión del 45 % a 4 años (15-20).

En Latinoamérica no es mucha la literatura al respecto. En Brasil se publicó la experiencia de tres décadas en una institución en 227 pacientes con LMA; de ellos 58 (25,6 %) no recibieron tratamiento y 15 (6,6 %) murieron durante la inducción y no se les evaluó la respuesta; 88 de los 154 pacientes restantes (57,1 %) presentaron respuesta completa. La mediana de supervivencia global de los 169 pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento fue de 147 días (54-239) con supervivencia global a 5 años del 17 %; de los 88

pacientes que tuvieron respuesta completa, 10 recibieron trasplante alogénico y 5, trasplante autólogo. En el transcurso del tiempo hubo mejoría en la tasa de supervivencia a 5 años que pasó del 7 % al 22 % (21).

En el mismo país se evaluó el trasplante alogénico en la primera remisión completa de 27 pacientes, utilizando como condicionamiento busulfán y melfalán. La tasa de supervivencia en un seguimiento de 36 meses fue del 48 % (22). En otro centro brasileño reportaron 10 años de experiencia con trasplante en pacientes con leucemia aguda, 64 % de los cuales correspondían a LMA. La tasa de supervivencia a 10 años fue del 56,3 % para los pacientes en la primera remisión, del 38 % para los de la segunda remisión y del 3,7 % para el resto de la población (23).

Este estudio tuvo las siguientes limitaciones: 1) fue observacional retrospectivo en una sola institución, con baja cantidad de pacientes, diseño que no es el mejor para detectar diferencias entre los grupos estudiados; 2) por no tener asignación aleatoria de los grupos pudo haber sesgos de selección y dar conclusiones erradas a favor de uno u otro de ellos. Sin embargo, las condiciones del estudio reflejan la realidad diaria de la práctica clínica en el país y el mayor problema de la muestra pequeña es el aumento del error tipo II y no demostrar diferencias cuando realmente existen; pero en esta cohorte, a pesar de no tener una precisión muy buena como se demuestra con los intervalos de confianza amplios, se detectaron diferencias significativas entre los grupos de observación.

Otra limitación es no haber tenido en cuenta otros factores pronósticos moleculares como el estado mutacional de NPM, FLT3 y CEBPA, que no se hacen de manera rutinaria en la práctica clínica en el país.

Este estudio sugiere que en los pacientes jóvenes con LMA en Colombia se pueden clasificar los riesgos de muerte y recaída mediante el análisis citogenético en el momento del diagnóstico, advirtiendo que por tratarse de un estudio de tipo cohorte, que puede tener sesgos de selección, no se puede afirmar de manera categórica que algún tratamiento es superior a otro, pero encontramos una supervivencia más alta cuando el grupo de riesgo citogenético alto era tratado con trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se requieren estudios multicéntricos para comprobar que el comportamiento clínico de estos pacientes y

su enfoque diagnóstico y terapéutico pueden ser similares a los descritos en Estados Unidos y los países de Europa occidental.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

En este trabajo no hubo ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

No se recibió ninguna financiación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez O. Epidemiología de la leucemia promielocítica aguda en el adulto. *Acta Med Colomb*. 2004 Jul-Sep;29(3):108-11.
2. Duque Sierra L, Restrepo Perdomo C, Zapata Cárdenas A, Duque Ortega J, Donado Gómez J, Mejía G. Características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas de pacientes con leucemia mieloide aguda. *Medellín Colombia*. CIMEL. 2006;11(2):72-7.
3. Díaz Correa LM, Madrid Muñoz CA, Combariza Vallejo JF, Gálvez Cárdenas KM, Olaya Colorado V, Donado Gómez JH. Supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en el departamento de Hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010. *Medicina UPB*. 2012;31(2):105-12.
4. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2014 [cited 2014 Mar 3]. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute myeloid leukaemia*. Version 2.2013. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
5. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2003 Dec;21(24):4642-9. Erratum in: *JCO*. 2004 Feb;22(3):576.
6. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002 Dec;100(13):4325-36.
7. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. 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*. 2010 Jul;116(3):354-65.
8. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1996 Oct;88(8):2841-51.
9. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer*. 2005 Apr;103(8):1652-8.
10. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007 Apr;109(9):3658-66.
11. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009 Jun;301(22):2349-61.
12. Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, Milligan D, Prentice A, Yin J, et al. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol*. 2013 Apr;31(10):1293-301.
13. Santamaría CM, Chillón MC, García-Sanz R, Pérez C, Caballero MD, Ramos F, et al. Molecular stratification model for prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood*. 2009 Jul;114(1):148-52.
14. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, Mueller BU, Ratschiller D, Solenthaler M, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res*. 2005 Feb;11(4):1416-24.

15. Gorin NC, Labopin M, Pichard P, Sierra J, Fiere D, Rio B, et al. Feasibility and recent improvement of autologous stem cell transplantation for acute myelocytic leukaemia in patients over 60 years of age: importance of the source of stem cells. *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(4):887-93.
16. Tsimberidou AM, Stavroyianni N, Viniou N, Papaioannou M, Tiniakou M, Marinakis T, et al. Comparison of allogeneic stem cell transplantation, high-dose cytarabine, and autologous peripheral stem cell transplantation as postremission treatment in patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 2003 Apr;97(7):1721-31.
17. Nathan PC, Sung L, Crump M, Beyene J. Consolidation therapy with autologous bone marrow transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jan;96(1):38-45.
18. Loh YS, Koh LP, Tai BC, Hwang WY, Linn YC, Goh YT, et al. Long-term follow-up of Asian patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia in first complete remission: comparison of allogeneic vs. autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(1):72-9.
19. Farag SS, Ruppert AS, Mrózek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol*. 2005 Jan;23(3):482-93.
20. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011 Dec;118(23):6037-42.
21. Souto Filho JT, Portugal RD, Loureiro M, Pulcheri W, Nucci M. Characterization and analysis of the outcome of adults with acute myeloid leukemia treated in a Brazilian University hospital over three decades. *Braz J Med Biol Res*. 2011 Jul;44(7):660-5.
22. Bueno ND, Dulley FL, Saboya R, Amigo Filho JU, Coracin FL, Chamone Dde A. Busulfan and melphalan as conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(3):179-84.
23. Lamego RM, Clementino NCD, Costa ALB, Oliveira MJM, Bittencourt H. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in acute leukemia: ten years of experience in the Hospital das Clínicas – UFMG. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(2):108-15.

