

Sobrevida en pacientes con leucemia mieloide aguda: Análisis de sobrevida en 120 pacientes con leucemia mieloide aguda con enfoque en pacientes mayores de 60 años del Hospital Sótero del Río

Ignacio Domínguez^{1,*}, Rodrigo Naser², Marcelo Abarca².

Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Survival Analysis of 120 Patients with Acute Myeloid Leukemia with a Focus on Patients Over 60 Years of Age at Sótero del Río Hospital

RESUMEN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia más frecuente del adulto, con alta mortalidad asociada. Los pacientes mayores de 60 años reciben terapias de alta intensidad con baja frecuencia. **Objetivo:** hacer una descripción de las características clínicas y evaluar la sobrevida de pacientes con esta enfermedad, especialmente en los mayores de 60 años. **Método:** Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital Sótero del Río entre 2015 y 2022 con LMA no promielocítica. **Resultados:** Se incluyeron 120 pacientes, la media de edad fue 57 años. 56% eran hombres. La media de sobrevida global fue 19% a 3 años. En el grupo que recibió quimioterapia con intención curativa la sobrevida fue 35% a 3 años. 65 pacientes eran mayores de 60 años. De ellos 15 recibieron quimioterapia con intención curativa, con sobrevida 20% a 3 años y fue significativamente mayor que el grupo que recibió soporte paliativo (46% vs 5.2% a 1 año, $p < 0.001$). **Conclusión:** Los resultados de quimioterapia en mayores de 60 años son satisfactorios, pero la proporción de pacientes que la reciben es baja con respecto a otros reportes nacionales.

Palabras clave: Anciano; Estimación de Kaplan-Meier; Leucemia Mieloide; Quimioterapia.

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is the most frequent type of leukemia

¹Servicio de Medicina Interna Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

²Departamento de Hematología Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Ignacio Domínguez Celis / igadominguezc@gmail.com

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 13 de diciembre de 2023.
Aceptado: 29 de octubre de 2024.

in adults and has a high mortality burden. Patients over 60 years of age infrequently receive high-intensity chemotherapy. **Aim:** To describe the clinical characteristics and evaluate the survival in patients with AML, focusing on patients over 60 years. **Methods:** A retrospective study of patients diagnosed and treated for non-promyelocytic AML at Sótero del Río Hospital in Santiago, Chile, between 2015 and 2022.

Results: 120 patients with a median age at presentation of 57 years were included. 56% were male-overall survival was 19% at 3 years. The group treated with high-intensity chemotherapy had a survival chance of 35% at 3 years. Sixty-five patients were 60 years or older, of whom 15 received high-intensity chemotherapy with 20% survival at 3 years, which was significantly higher than the non-chemotherapy group, i.e., palliative care (46% vs. 5.2% at 1 year, p -value <0.001).

Conclusion: Results with chemotherapy in patients 60 years of age and above are good, but the proportion of patients treated in the age group was low compared to other national reports.

Keywords: Aged; Drug Therapy; Kaplan-Meier Estimate; Leukemia, Myeloid.

La leucemia mieloide aguda no promielocítica (LMA), es la leucemia aguda más frecuente en adultos¹, se caracteriza por una alta letalidad a pesar de avances en el tratamiento.

En Chile hay 2 series recientes respecto de la sobrevida en LMA: un reporte del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre los años 2010 y 2014, que posteriormente fue actualizada hasta el 2018, que logró una sobrevida en pacientes tratados con quimioterapia con una mediana de 23.5 meses^{2,3,4}. Por otro lado existe una serie de 695 pacientes desde 1999 a 2023 de múltiples centros en Chile que reportó una mediana de sobrevida global de 31 semanas.

El grupo de pacientes mayores de 60 años no está incorporado actualmente dentro del programa nacional de trasplante de precursores hematopoyéticos alogénicos y ha sido, tradicionalmente, no candidato a terapias de alta intensidad porque conllevan elevada morbimortalidad sobre todo en pacientes frágiles. Por esto su uso y su

impacto está poco estudiado en este grupo. Datos extranjeros del SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*) reportaron una diferencia significativa en sobrevida entre pacientes mayores de 60 años tratados y no tratados, siendo el efecto particularmente notorio en los grupos de 65 a 69 y de 70 a 74 años⁵.

Dada la importancia de la LMA y su impacto en la salud pública, se vuelve fundamental describir el perfil demográfico y los resultados clínicos de su tratamiento, con enfoque en pacientes mayores de 60 años en el centro de derivación de pacientes onco-hematológicos de las comunas del área Sur Oriente de Santiago de Chile como es el Complejo Asistencial Hospital Dr Sótero del Río que atiende a una población que asciende a más de 1.356.000 personas lo que representa aproximadamente el 19% de la población total de la Región Metropolitana y el 8% de la población del país y así contribuir a los datos nacionales de esta patología en nuestro país⁶.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes adultos diagnosticados con leucemia mieloide aguda. Se seleccionaron los pacientes a través de ingresos hospitalarios obtenidos desde la ficha electrónica del hospital y se cruzó con la base de datos de la plataforma Sistema de Información para la Gestión de Garantías en Salud (SIGGES). Se incluyeron todos los pacientes mayores de 15 años diagnosticados entre enero de 2015 y marzo de 2022 en el Hospital Sótero del Río. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda promielocítica. El diagnóstico se realizó en base al estudio morfológico del frotis de sangre periférico, mielograma o por citometría de flujo en sangre periférica y/o en médula ósea. Se realizaron análisis de características clínicas, de laboratorio y de riesgo citogenético.

Se separaron los pacientes de acuerdo a la terapia recibida en quimioterapia con intención curativa o alta intensidad como el esquema combinado de antraciclinas (daunorrubicina) y citarabina. Se consideró quimioterapia con intención paliativa esquemas de citarabina de baja dosis, que no incluyera antraciclinas, o esquemas con otras drogas como azacitidina. Se consideró soporte paliativo a aquella terapia orientada al control de síntomas.

Los *outcomes* estudiados fueron, entre otros, logro de remisión completa morfológica (<5% de blastos en médula ósea al día +28 de quimioterapia), sobrevida global, sobrevida libre de recaída, que se definió como tiempo a muerte, recaída o progresión; mortalidad precoz, que se definió como muerte durante el período de inducción hasta la remisión.

El análisis estadístico se realizó con R *software* estadístico R (v4.1.2; R Core Team 2021). Se confeccionaron curvas de sobrevida por método Kaplan-Meier y las diferencias entre grupos se analizaron con la prueba *Log Rank*.

La recolección de datos de fichas clínicas fue aprobada por el comité de ética del Hospital de acuerdo a las recomendaciones internacionales.

Resultados

Se incluyeron 120 pacientes. La media de edad fue 57 años (rango 15.6 - 91.8). 56% correspondían

a sexo masculino. 68 (56.6%) tenían estudio citogenético de los cuales 18 (26.5%) correspondían a riesgo favorable, 35 (51.5%) riesgo intermedio y 15 (22.0%) a riesgo adverso. 63 (52.5%) pacientes recibieron quimioterapia, 62 (51.6%) con intención curativa y 1 (0.9%) paliativa con citarabina en dosis bajas. 46 (37.7%) fueron directamente a soporte paliativo, 7 (5.8%) murieron antes de poder recibir quimioterapia y en 4 (3.3%) pacientes se desconoce el tratamiento recibido. 65 (54.2%) pacientes eran mayores de 60 años. De estos, 15 (12.5% del total) recibieron esquemas con intención curativa. Las características demográficas y clínicas están resumidas en la tabla 1.

La sobrevida global fue 32% a 1 año y 19% a 3 años con una mediana de sobrevida de 4.5 meses (Figura 1).

Entre los pacientes que recibieron quimioterapia con intención curativa la sobrevida fue 57% a 1 año, 35% a 3 años con una mediana de 15 meses (Figura 2). Los pacientes que recibieron soporte paliativo tuvieron una sobrevida al año de 4.9%, con una mediana de 1.7 meses.

En los pacientes con riesgo favorable la sobrevida a 1 y 3 años fue 50% y 44% respectivamente, con una mediana de 12 meses. En riesgo intermedio 56%, 25% y mediana 15 meses. Riesgo adverso 13%, 13% y mediana de 3.6 meses (Figura 3).

En menores de 60 años la sobrevida global fue 53% a 1 año y 37% a 3 años con una mediana de 15 meses. En los pacientes mayores de 60 años la sobrevida global fue 15% a 1 año, 5.0% a 3 años con una mediana de 2.5 meses. La diferencia entre ambos grupos fue significativa con un valor $p < 0.001$ (Figura 4).

Se analizó el subgrupo de mayores de 60 años (65 pacientes), de los cuales 15 (23.1%) con media de edad al diagnóstico de 63.8 años (rango 60.4-68.7) recibieron quimioterapia con intención curativa, 44 (67.7%), promedio de edad 73.6 años (rango 62.1-91.8), recibieron soporte paliativo, 4 (6.2%) murieron previo a recibir tratamiento, 1 (0.9%) recibió quimioterapia paliativa y de 1 caso no había datos. En el grupo que recibió quimioterapia con intención curativa se observó una sobrevida de 46% a 1 año y 20% a 3 años, con una mediana de 8.9 meses. El grupo que

recibió soporte paliativo tuvo una supervivencia de 5.2% a 1 año y 0% a 3 años, con una mediana de 1.7 meses. La diferencia entre el grupo de mayores de 60 años que recibió quimioterapia y que recibió solo soporte paliativo fue significativa con un valor $p < 0.001$ (Figura 5).

De los pacientes que recibieron quimioterapia con intención curativa, 69.4% lograron remisión completa. La primera causa de muerte fue recaída o progresión de enfermedad (47.6%), 7 (16.6%) fallecieron antes de recibir quimioterapia y 7 (16.6%) muerte precoz (durante la inducción).

La supervivencia libre de recaída fue 55% a 1

año, 30% a 3 años con una mediana de 14 meses (Figura 6).

En el grupo de pacientes menores de 60 años que recibieron quimioterapia con intención curativa (47 pacientes) 31 (65.9%) lograron remisión completa y 9 (19.1%) fueron refractarios. 5 (10.6%) murieron durante la inducción.

En el grupo de pacientes mayores de 60 años que recibieron quimioterapia con intención curativa (15 pacientes) 12 (80%) lograron remisión completa, 2 no tenía registro de la respuesta, 1 refractario 6.6%. 2 (13.3%) murieron durante la inducción.

Tabla 1. Variables clínicas y demográficas generales.

	Unidad de medida	Media	Rango
Edad		57.4	(15.6–91.8)
Sexo masculino	56.7%		
Sexo femenino	43.3%		
Hemoglobina	g/dL	7.9	(2.9–16.5)
Leucocitos	$10^3 / \text{mm}^3$	39.2	(0.4–462)
Blastos en sangre periférica	%	37.0	(0–97)
Blastos en médula ósea	%	56.8	(2–99)
Plaquetas	$10^3 / \text{mm}^3$	82.8	(20–635)
Clasificación de riesgo		68	(%)
Favorable		18	26%
Intermedio		35	51%
Desfavorable		15	22%
		Número	(%)
Tratamiento		109	
Quimioterapia con intención curativa		62	51.67%
Quimioterapia con intención paliativa		1	0.83%
Soporte paliativo		46	37.70%
Muerte previo a quimioterapia		7	5.83%
Respuesta morfológica			
Remisión completa		43	69.4%
Parcial		7	11.3%
Refractarios		10	16.1%
Sin datos		2	3.2%
Recaídas		21	33.9%

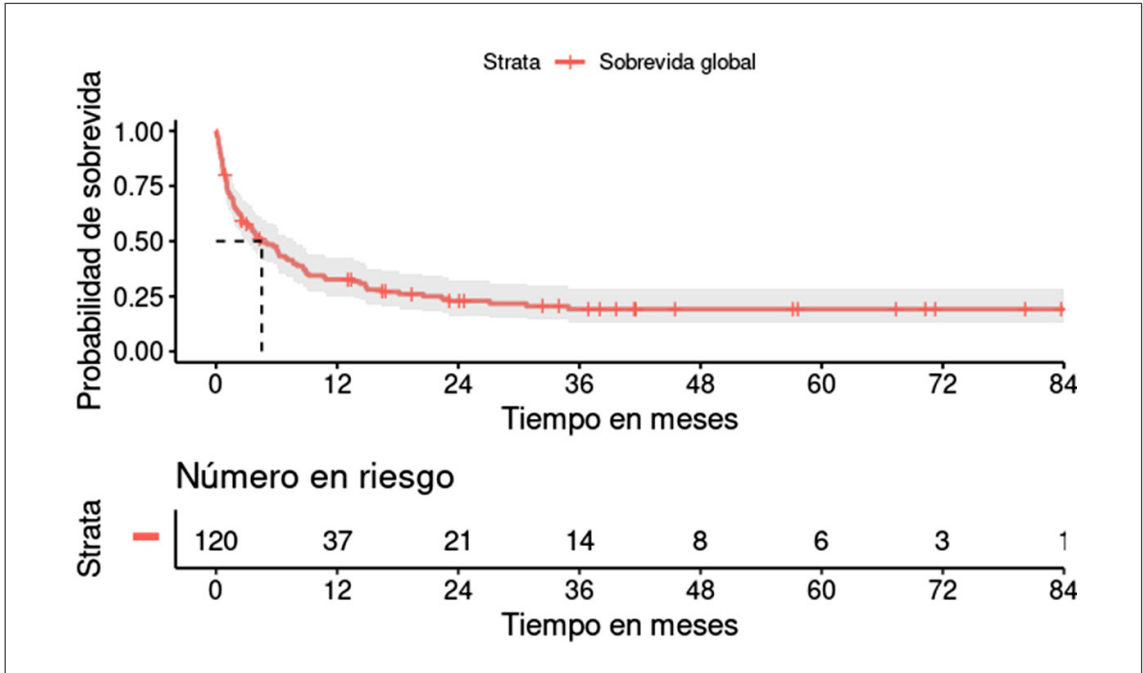


Figura 1: Sobrevida global en el total de pacientes estudiados.

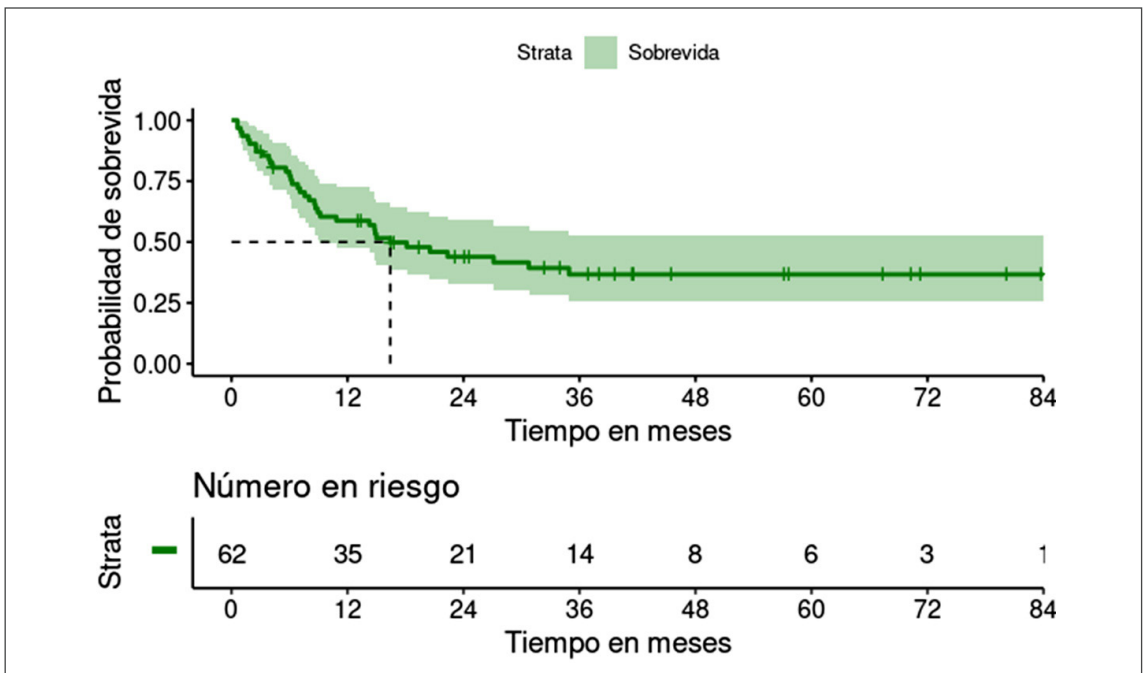


Figura 2: Sobrevida global en pacientes que recibieron quimioterapia.

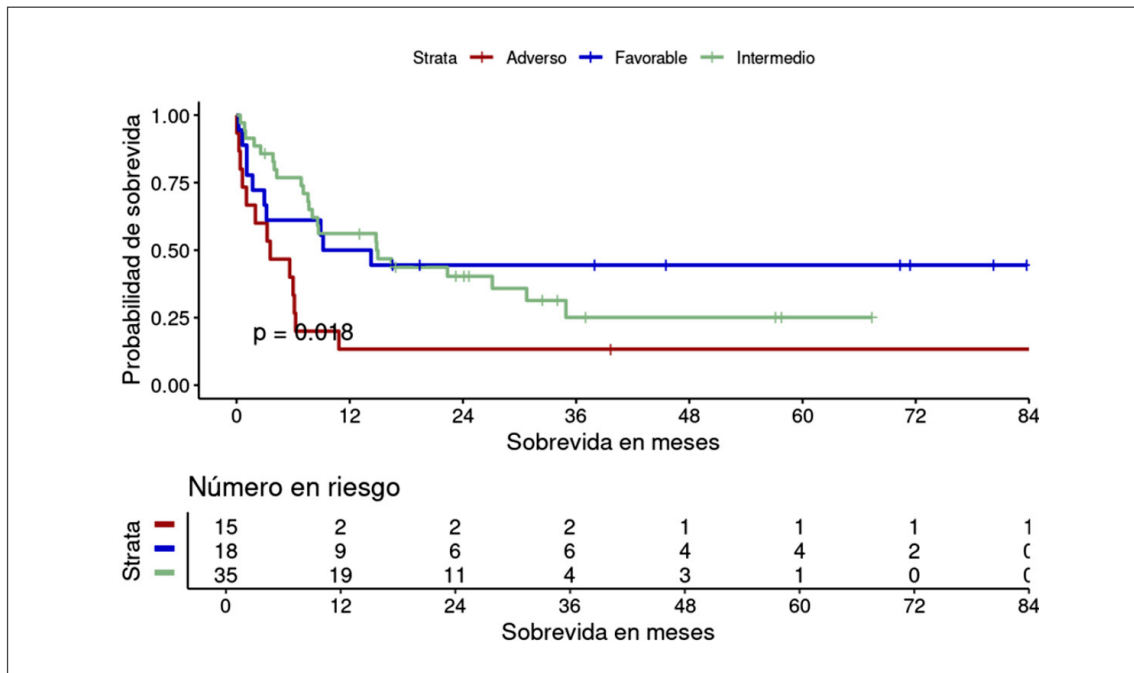


Figura 3: Supervivencia según riesgo citogenético.

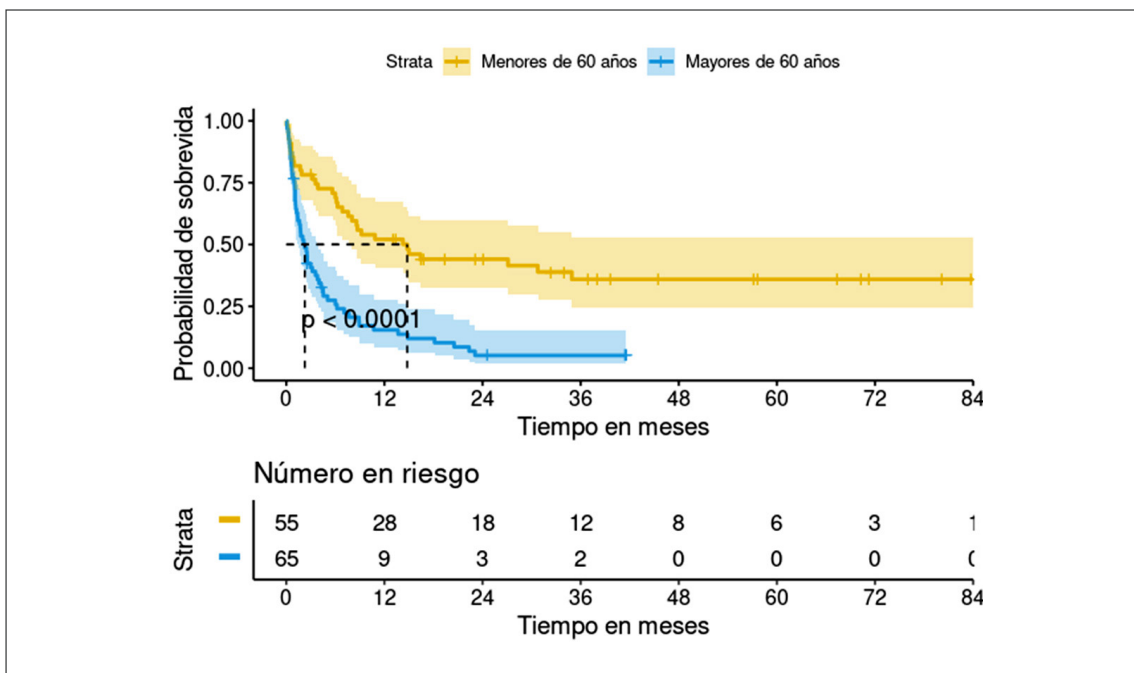


Figura 4: Supervivencia según grupo etario.

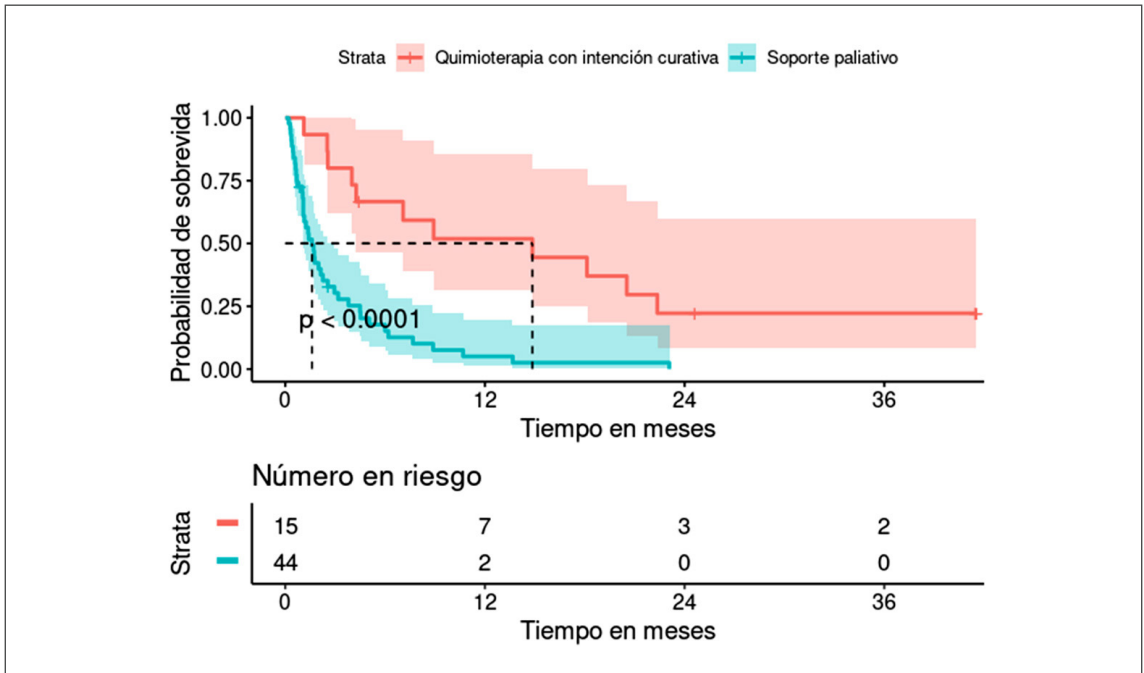


Figura 5: Supervivencia en mayores de 60 años según terapia recibida

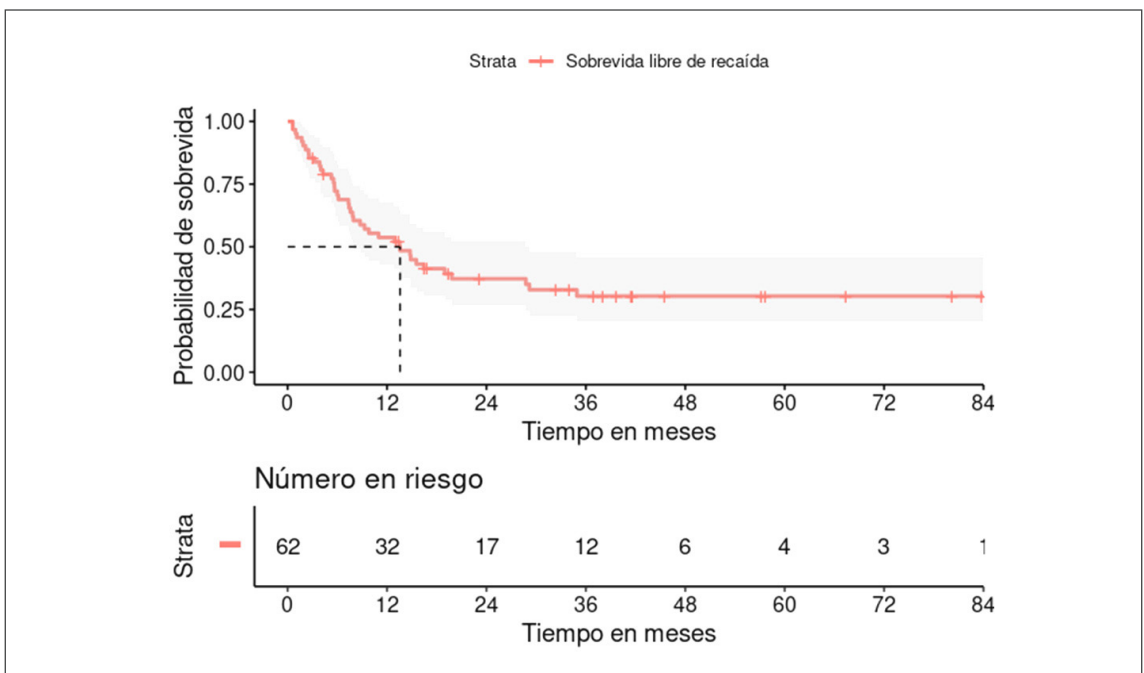


Figura 6: Supervivencia libre de recaída.

Discusión

Las LMA son un grupo de enfermedades con alta carga de mortalidad y morbilidad. En nuestro estudio vimos tiempos de supervivencia en general similares a reportes tanto locales como internacionales. Los datos nacionales y latinoamericanos muestran una supervivencia global a 3 años cercana a 30%, con una mediana alrededor de 10 meses^{2,3,5,6,7,8}.

Lograr la remisión completa (RC es el principal factor pronóstico en LMA. En ese sentido la tasa observada en nuestra cohorte se asemeja a lo observado en otras cohortes y que en general varían entre 60-85% de acuerdo al país y centro de origen^{3,9,10,11}.

Si analizamos las causas de muerte observamos que 16.6% fallecieron durante la inducción. La inducción con terapias de alta intensidad tenía una mortalidad reportada alrededor del 20% en la década de 1990. Sin embargo, esta tasa se redujo dramáticamente durante la primera década del 2000, probablemente explicado al avance de las tecnologías, aparición de nuevos fármacos y antimicrobianos, la protocolización del manejo de la neutropenia febril y su manejo en unidades de mayor complejidad como unidades de cuidados intermedios e intensivo, con reportes de muerte durante la inducción en el mundo desarrollado menores al 5%. En nuestro país reportes de centros privados también informan tasas de muerte durante la inducción similares. En oposición a esto, también se encuentran reportes internacionales con cifras cercanas al 20% de mortalidad durante inducción. En nuestro centro pareciera existir una situación intermedia^{3,4,6,12,13}.

Comparada con otras cohortes una baja cantidad de pacientes se sometieron a terapias de alta intensidad y destaca la ausencia de quimioterapias paliativas a excepción de un caso. Solo un 52% de todos los pacientes recibieron quimioterapia con intención curativa comparado con 70-75% en reportes nacionales. Esto es especialmente notorio en el grupo de pacientes mayores de 60 años. En este grupo, además, se apreciaron sustantivas diferencias en supervivencia entre los dos centros independiente del tratamiento recibido (50% vs 15% a 1 año). Las causas de esto

(disponibilidad de terapias nuevas, selección de pacientes incluyendo basal funcional y reserva fisiológica, entre otros) no quedan del todo claras con la información disponible en este trabajo.

En este estudio los pacientes mayores de 60 años que recibieron quimioterapia de alta intensidad tuvieron una supervivencia notoriamente mayor al grupo de terapia de soporte, con buenas tasas de respuesta completa y muerte durante la inducción. Hay abundante evidencia demostrada que esquemas de menor intensidad, o que incluyan terapias nuevas pueden mejorar la supervivencia en pacientes que no sean candidatos a terapias de alta intensidad^{14,15}. El rol de esta conducta, y el tipo de paciente en la cual puede ser aplicada requiere mayor estudio en nuestra población ya que esta tiene una altísima prevalencia de comorbilidades y enfermedades crónicas^{16,17}.

Conclusión

Se presentan las curvas de supervivencia confeccionadas en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda en un centro terciario de Santiago. Los pacientes mayores de 60 años que recibieron quimioterapia tuvieron resultados satisfactorios. La proporción de pacientes que recibieron quimioterapia curativa es inferior a reportes de otros centros, sobre todo en el grupo mayores de 60 años. Sería valioso continuar estudiando los beneficios de las terapias de alta intensidad o de nuevas terapias en la población mayor de 60 años de nuestro centro.

Referencias

1. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2023*. Atlanta; 2023.
2. Fuentes M, Rojas P, Ernst D, Ocqueteau M, Bertin P, Sarmiento M, et al. Resultados en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre los años 2010-2014. *Rev Med Chile*. 2015; 143(10): 1269-1276.
3. Triantafilo N, Sarmiento M, Campbell J, Rojas P, García MJ, Sandoval V, et al. Actualización de resultados demográficos y terapéuticos de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Médica Chile*. 2022; 150(5): 643-649.
4. Romero M, Bass F, Lizama V, Benavente R, Rojas C, Espinoza M, et al. *PB1852: Comparison of clinical*

- characteristics of adult chilean patients with acute myeloid leukemia (aml), according to their health care system: Analysis within the framework of the Pethema aml registry. *HemaSphere*. 2023; 7(Suppl): e228868d.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). SEER*Stat Database: Incidence - SEER Research Data, 8 Registries, Nov 2021 Sub (1975-2019). 2022.
 6. Ca AA, Mp H. Evaluación de pacientes con leucemia mieloide aguda. Experiencia institucional. *Revista Hematología*. 2019; 23(1): 8-12.
 7. De La Cruz Vargas JA. 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. *Rev Fac Med Humana*. 2019; 19(1): 1-5.
 8. Lovato PE. Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. *Rev Med Hered*. 2015; 26: 160-166.
 9. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2009; 361(13): 1249-1259.
 10. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: Results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015; 125(25): 3878-3885.
 11. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2015; 373(12): 1136-1152.
 12. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: A report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*. 2014; 28(2): 289-292.
 13. Radhakrishnan VS, Pattnaik SA, Bhadhuri A, Raina V, Mandal P, Bhawe SJ, et al. Induction Mortality in Acute Myeloid Leukemia: A 9 Year Retrospective Study from a Tertiary Care Centre in a Low-Middle Income Country Setting. *Blood*. 2021; 138: 4388.
 14. 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*. 2015; 126(3): 291-299.
 15. 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*. 2020; 383(7): 617-629.
 16. Mardones F, Arnaiz P, Barja S, Giadach C, Villarreal L, Domínguez A, et al. Estado nutricional, síndrome metabólico y resistencia a la insulina en niños de Santiago, Chile. *Nutr Hosp*. 2013; (6): 1999-2005.
 17. Marcano-Caraballo R, Castañeda-Silva J. Caracterización epidemiológica de pacientes diabéticos e hipertensos en consultorio en Quinta Normal, 2018-2019. *Rev Médica Chile*. 2022; 150(1): 17-22.