



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Criterios de elegibilidad para tratamiento activo
en pacientes mayores de 65 años con
Leucemia aguda mieloblástica**

Alumno: Marina Morillas Franco

Tutor: Pascual Fernández Abellán

Curso: 2021-2022



RESUMEN

Introducción. La Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) es una neoplasia potencialmente mortal siendo más frecuente en adultos de edad avanzada (≥ 65 años). El pronóstico empeora con la edad debido a comorbilidades, peor estado funcional y la alta probabilidad de presentar citogenéticas desfavorables que dan lugar a resistencias y peores respuestas a tratamientos. Diversos estudios han demostrado que la remisión completa con quimioterapia intensiva puede prolongar la supervivencia, pero debido a que los estudios derivan de pacientes jóvenes, no son extrapolables a dicha población. La falta de estandarización y consenso sobre qué tratamientos son los más adecuados (basados en características del paciente y de la enfermedad), y que pacientes podrían ser candidato a quimioterapia intensiva, deja a una alta proporción de ellos sin el beneficio de recibirla.

Hipótesis y objetivo. Los pacientes con edad avanzada, en nuestro medio, se beneficiarían de recibir tratamiento intensivo. El objetivo principal es analizar si existen diferencias significativas en la supervivencia global entre los pacientes que reciben tratamiento intensivo frente a los que reciben tratamiento atenuado.

Material y métodos. Estudio analítico, observacional de cohorte retrospectivo, en el que se incluirán pacientes entre 65 y 75 años diagnosticados de LAM en la provincia de Alicante. Se comparará supervivencia global mediante Kaplan-Meier y Log rank.

Justificación, aplicabilidad del estudio. La identificación de factores y parámetros que nos permita la elaboración de índices pronósticos y protocolos asistenciales de derivación hospitalaria con el fin de seleccionar a pacientes de edad avanzada candidatos a quimioterapia intensiva. Valorar el riesgo y beneficio que supone la administración de un tratamiento intensivo y cómo afecta en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave. Leucemia aguda mieloblástica; pacientes ancianos; tratamiento insuficiente; patrones de tratamiento.

ABSTRACT

Introduction. Acute Myeloblastic Leukemia (AML) is a life-threatening neoplasm, which is more prevalent in older adults (≥ 65 years). The prognosis worsens with age due to comorbidities, poorer functional status and the increased probability of presenting unfavourable cytogenetics, which result in resistance and less favorable reactions to treatment. Several studies have shown that complete remission through intensive chemotherapy may increase the survival rate; nonetheless, since these studies derive exclusively from young patients, they cannot be extrapolated to this population. The lack of standardization and consensus on which the most appropriate treatments are (according to the patient and disease features), as well as who the potential candidates for intensive chemotherapy, prevents a large proportion of patients from benefiting from it.

Hypothesis and objectives.

Elderly patients, would benefit from receiving intensive treatment. Therefore, the main objective of this research is to analyse whether there are significant differences in overall survival between patients receiving intensive treatment and those who receive an attenuated treatment.

Material and methods. Analytical, observational retrospective cohort study, which will analyse results from patients aged between 65 to 75 years of age who have been diagnosed with AML in the province of Alicante between 2015 and 2021. Overall survival will be compared through Kaplan-Meier and Log rank.

Justifaction, applicability of the study. Identification of factors and parameters that allow us to develop prognostic indices and hospital referral care protocols in order to select elderly patients who are candidates for intensive chemotherapy.

Assess the risk and benefit of the administration of intensive treatment and how it affects the quality of life of patients.

Key words. Acute myeloid leukemia, older patients, treatment patterns, undertreatment.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Justificación del estudio	8
2. HIPÓTESIS	9
3. OBJETIVOS	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4.1. Diseño del estudio	10
4.2. Sujetos, tamaño muestral y ámbito del estudio	10
4.3. Recogida de variables	11
4.4. Variables de estudio	12
4.5. Análisis estadístico del estudio	13
4.6. Dificultades y limitaciones	13
5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	14
6. PLAN DE TRABAJO	15
6.1. Investigadores	15
6.2. Fases de desarrollo del proyecto	15
6.3. Distribución de tareas del equipo investigador	16
6.4. Cronograma de Actividades	17
6.5. Experiencia del Equipo Investigador	17
7. MARCO ESTRATÉGICO	18
7.1 Utilidad y aplicabilidad práctica	18
8. VIABILIDAD DEL PROYECTO	19
9. PRESUPUESTO	19
10. CONTRIBUCIÓN PROPIA	19
11. AGRADECIMIENTOS	20
BIBLIOGRAFÍA	21
ANEXOS	24

1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) es una neoplasia potencialmente mortal, agresiva y heterogénea de origen hematopoyético, que tiene lugar por una serie de cambios genéticos en los precursores mieloides que origina una proliferación clonal con escasa diferenciación denominados blastos, que se acumulan en médula ósea imposibilitando el crecimiento y maduración normal de las células hematopoyéticas¹; como consecuencia, da lugar a signos y síntomas asociados a las citopenias, produciendo anemia, sangrado y/o infecciones. Pueden acompañarse además de otros síntomas, como complicaciones trombóticas o estados de hiperleucocitosis con acumulación masiva de blastos².

La etiología de la LAM es desconocida, aunque se han descrito algunas condiciones que favorecen su desarrollo, como enfermedades hematológicas predisponentes, alteraciones cromosómicas genéticas, tratamientos con agentes alquilantes u otros fármacos previos, exposición a radiaciones ionizantes, e incluso puede haber en un porcentaje de casos de causa hereditaria³.

Este tipo de leucemia es la más frecuente en la edad adulta, representando el 80-85% de los casos en este grupo de edad. La incidencia aumenta con la edad, con una mediana al momento del diagnóstico de 68 años^{4,5}. Los pacientes ≥ 65 años representan cerca del 60 % de nuevos casos, pero representan cerca del 70 % de las muertes relacionadas con la leucemia aguda. Las tasas de supervivencia al año son inferiores al 30% en pacientes de edad avanzada⁵.

El pronóstico de esta patología empeora con la edad debido a múltiples factores como los relacionados con la situación basal del paciente (tienen mayor probabilidad de presentar comorbilidades y peor estado funcional), así como los relacionados con la biología y fisiopatología de la propia enfermedad. Es conocido que los pacientes ancianos respecto a los jóvenes, presentan una mayor probabilidad de presentar alteraciones citogenéticas más desfavorables que influyen en la resistencia a múltiples fármacos, en una peor respuesta a los tratamientos quimioterápicos. Todos estos aspectos hacen que el manejo de estos pacientes sea a menudo complicado^{3,6}.

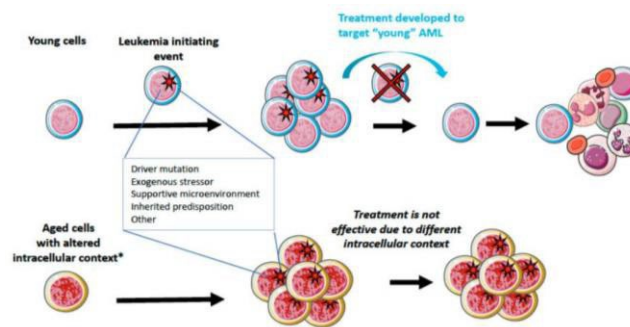


Figura 1. Efectos de los procesos intracelulares en jóvenes y ancianos en la transformación leucémica⁷

El tratamiento activo mediante quimioterapia intensiva, semi-intensiva o fármacos hipometilantes (tratamiento atenuado) ha demostrado una supervivencia significativamente mayor comparada con el mejor tratamiento de soporte.

Sin embargo, en la actualidad, no hay una estandarización ni consenso sobre las pautas de tratamiento a seguir y qué esquema de tratamiento es el más adecuado en los pacientes de edad avanzada con diagnóstico de LAM. La evidencia y los estudios realizados que nos faciliten dicha toma de decisiones a veces es limitada ya que generalmente se excluyen a los pacientes de este rango de edad; esto se traduce en una amplia variabilidad en la administración de tratamiento^{3,9,10,11}.

Algunos estudios han propuesto criterios objetivos para seleccionar a pacientes aptos o no para tratamiento intensivo, no sólo usar la edad como único factor determinante, pero no hay publicaciones con resultados clínicos en los que se apliquen dicho criterios ni algoritmos consenso^{5,12}.

Actualmente, las recomendaciones para pacientes de edad mayor o igual a 65 años con LAM de nuevo diagnóstico incluyen diferentes opciones de tratamiento, desde esquemas intensivos, pasando por quimioterapia atenuada, hasta tratamiento de soporte (transfusiones y antibióticos)¹³. Diversos estudios han demostrado en estos pacientes, que la remisión completa (RC) tras inducción con quimioterapia intensiva con esquema “3+7”, generalmente puede prolongar la mediana de supervivencia, pasando de 2-3 meses a 6-12 meses¹⁴, pero seleccionar el mejor tratamiento para este tipo de pacientes es a menudo complejo por las toxicidades y complicaciones derivadas de la aplicación de los mismos.

Debido a la presencia de un amplio porcentaje de anomalías citogenéticas adversas y la mala tolerancia que estos pacientes de edad avanzada presentan a los esquemas de tratamiento quimioterápico, es necesario establecer un enfoque que se adapte al riesgo de cada paciente, y

que además equilibre la probabilidad de lograr la remisión de la LAM y el riesgo de inducción de muerte¹⁵.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS QUIMIOTERÁPICOS HABITUALES EN NUESTRO MEDIO

Los esquemas de tratamientos quimioterápicos para la leucemia aguda mieloblástica disponibles en nuestro medio y que empleamos en la práctica clínica habitual, se basan en las guías asistenciales y recomendaciones del Grupo Nacional PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología):

1. Terapia intensiva en pacientes ≤ 70 años (Protocolo PETHEMA).

El tratamiento de inducción estándar consiste en quimioterapia con antraciclina administrada durante 3 días junto con citarabina administrada durante 7 días, es lo que se conoce como esquema “3 + 7”¹². El objetivo de este tratamiento es inducir a la remisión de la enfermedad (desaparición de la carga tumoral, $<5\%$ de blastos en médula ósea, ausencia de enfermedad a nivel extramedular y la restauración de las cifras hemoperiféricas)¹⁶.

Dentro de la clasificación de la OMS de 2016 leucemias agudas¹⁷, existe un subgrupo denominado LAM con alteraciones genéticas recurrentes de las cuales algunas de ellas en los últimos años, se ha añadido al esquema clásico fármacos dirigidos en función de la presentación o no de dicha alteración o mutación:

- LAM-CBF mutado: Para los pacientes que expresan en las células leucémica la proteína CD33 se añade gentuzumab ozogamicina (GO), un anticuerpo monoclonal anti-CD33; mostró un claro beneficio y en algún estudio se demostró un aumento de la SLE¹⁸.
- LAM NPM1-FLT3+: si presentan la mutación en el gen FLT3, se puede añadir midostaurin (inhibidor de FLT3 de primera generación)¹⁹.

En cuanto al mejor tratamiento de consolidación post-remisión, destacar que en pacientes jóvenes sigue existiendo dudas acerca de cuál es la mejor estrategia a aplicar tras la obtención de la remisión completa y en el caso de pacientes mayores de 65 años es más complicada aún la elección del esquema de tratamiento de consolidación.

Las dos opciones principales para el tratamiento de consolidación son la quimioterapia, con o sin rescate mediante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos o trasplante alogénico en función del riesgo de recidiva²⁰.

Los pacientes con LAM NPM1 y CBF cuentan con protocolos propios con esquemas de tratamiento adaptado al riesgo mediante la monitorización de enfermedad mínima residual (EMR) detectada por PCR cuantitativa en sangre periférica.

Para el resto de pacientes candidatos a quimioterapia que no presentan una leucemia aguda CBF ni NPM1, se continuará tratamiento en base al protocolo actualizado denominado LMA-FLOW.

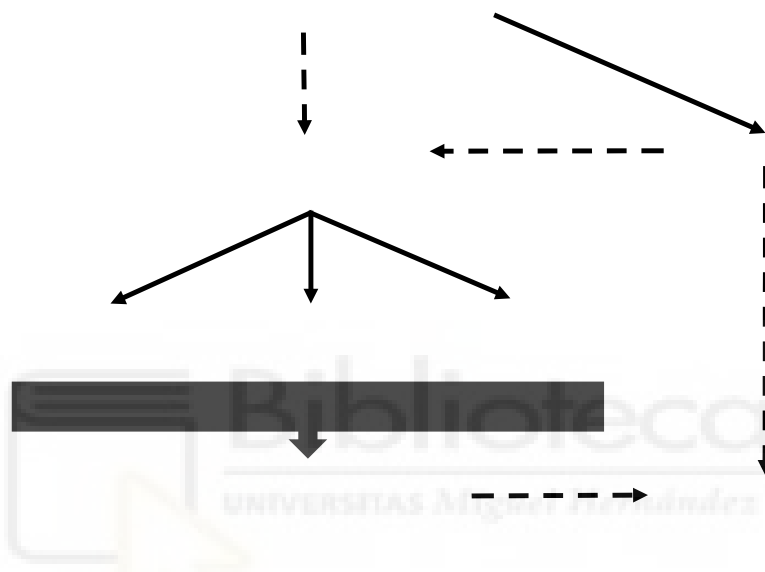


Figura 2. Algoritmo global de tratamiento estándar para pacientes menores de 70 años, (2016). Actualización 2019. PETHEMA²⁰.

2. Terapia de primera línea para pacientes ≥ 65 años o pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva (protocolo PETHEMA).

• Esquema FLUGA (régimen semi-intensivo).

La terapia de inducción consiste en administración de fludarabina vía oral o intravenoso durante 4 días junto con citarabina subcutáneo o intravenoso durante 4 días.

La terapia de consolidación consistiría en ciclos de quimioterapia junto con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos según características de paciente y riesgo de recidiva.

3. Tratamientos atenuados para pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva/semi-intensiva.

- Azacitidina (hipometilante), se administra por vía intravenosa o subcutánea durante los primeros 7 días de ciclos de 28 días.

Recientemente se ha aprobado para este perfil de paciente la asociación de venetoclax (inhibidor BCL-2), ya que se ha visto una mejora en la supervivencia^{21,22}.

4. Tratamiento sintomático y de soporte y para pacientes no candidatos a tratamiento quimioterápico: Hidroxiurea, régimen transfusional y antibioterapia.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS

FÁRMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS
Idarrubicina (Antraciclina)	Mielosupresión
Citarabina	Mielosupresión, rash cutáneo
Fludarabina	Mielosupresión, rash cutáneos y gastrointestinales (GI)
Gentuzumab ozogamicina	Mielosupresión (trombopenia prolongada), Aumento riesgo hemorragias
Midostaurin	Toxicidad hematológica, alargamiento QT, rash cutáneo
Azacitidina	Mielosupresión
Hidroxycarbamida (hidroxiurea)	Mielosupresión, GI, rash cutáneo, alteración renal

Tabla 1. Efectos secundarios más frecuentes de fármacos de soporte, QT y terapia dirigida en LAM.

Además de todos los puntos referidos, tenemos que tener en cuenta que implica la administración de un tratamiento u otro para nuestros pacientes. Un tratamiento de régimen intensivo, lleva consigo un ingreso continuo de larga duración, por los efectos secundarios de los fármacos y por las posibles complicaciones que pueden derivar de los mismos

El tratamiento atenuado implica visitas frecuentes hospitalarias, muchas ocasiones también de ingreso por los efectos derivados del tratamiento, mientras que el de soporte se podría manejar de forma ambulatoria.

Se debe buscar un equilibrio entre el mejor tratamiento que prolongue la supervivencia pero que sea lo menos perjudicial posible y que además la calidad de vida de los pacientes se vea afectada lo mínimo posible.

1.1. Justificación del estudio

En pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda mieloblástica es complicado identificar que parámetros pueden ser predictores de supervivencia independientemente del estado funcional. Esta valoración puede ser de gran utilidad de cara a toma de decisiones respecto a actitud terapéutica a seguir puesto que existe una proporción de pacientes que serían candidatos a tratamiento activo, pero reciben tratamiento atenuado e incluso únicamente de soporte.

El aumento de la supervivencia y la mejor calidad de vida en la población anciana, así como la aparición en las últimas décadas de nuevos fármacos con mejor tolerancia y menos efectos secundarios, nos hace plantear la necesidad de seleccionar a aquellos pacientes de edad avanzada que se podrían beneficiar de un tratamiento activo de quimioterapia intensiva.

La identificación de factores y parámetros que nos permita desarrollar un índice que integre las características de paciente y enfermedad, que correlacione las comorbilidades con la tolerancia al tratamiento, con la mortalidad, estado funcional y calidad de vida, es un desafío difícil pero necesario ya que, en la práctica habitual, se aplica el ECOG y el resto de la valoración para la toma de decisión clínica se realiza desde un punto de vista subjetivo. No tenemos herramientas con criterios objetivos que nos faciliten dicha toma de decisiones.

Otros de los puntos prioritarios por el que realizamos el planteamiento de este estudio, es por la posible desigualdad en la accesibilidad de dichos tratamientos intensivos, ya que no hay herramientas ni protocolos establecidos de derivación de hospitales comarcales a hospitales de tercer nivel donde hay mayor disponibilidad de estos tratamientos intensivos. Puede haber un amplio porcentaje de pacientes que en realidad sean candidatos a estas quimioterapias intensivas pero que al final no se beneficien del acceso al tratamiento más óptimo por falta de información y por herramientas objetivas que nos faciliten dicha toma de decisiones, teniendo finalmente, menos probabilidades de alcanzar respuesta completa de su enfermedad y prolongar su supervivencia.

2. HIPÓTESIS

Los pacientes con edad comprendida entre 65 y 75 años con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica, en nuestro medio, que reciben tratamiento quimioterápico intensivo, presentan una mayor supervivencia que los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico atenuado.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar si existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (SG) y entre los pacientes de 65-75 años de edad, diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica que reciben tratamiento intensivo de los que reciben tratamiento atenuado.

Objetivos secundarios

- Analizar si los pacientes que han recibido tratamiento intensivo presentan menos comorbilidades que los que han recibido tratamiento atenuado.
- Analizar si hay factores biológicos diferentes entre pacientes con tratamiento atenuado y biológico.
- Analizar si la selección de pacientes con tratamiento intensivo es similar entre un hospital de referencia o en un hospital comarcal.
- Analizar y comparar los días de ingreso hospitalario de los pacientes que reciben tratamiento intensivo de los que reciben tratamiento atenuado.
- Analizar si las alteraciones citogenéticas y molecular desfavorables tienen valor pronóstico independiente para la supervivencia global según tratamiento administrado.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio analítico y observacional de tipo cohorte retrospectivo, longitudinal y multicéntrico, en el que se incluirán pacientes entre 65 y 75 años de edad diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica en la provincia de Alicante.

4.2. Sujetos, tamaño muestral y ámbito del estudio

Se incluirán de forma consecutiva todos los pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica con edad al diagnóstico comprendida entre los 65 y 75 años, según los criterios diagnóstico de World Health Organization (WHO) 2016 ¹⁴.
- Pacientes que han recibido tratamiento activo, bien intensivo o atenuado.

Serán excluidos del estudio:

- Todos aquellos pacientes con diagnóstico principal de leucemia aguda promielocítica.
- Los pacientes con leucemia aguda mieloblástica que han recibido tratamiento paliativo.

El Hospital General Universitario de Alicante será el centro investigador principal. Es un hospital de tercer nivel situado en la ciudad de Alicante, y centro de referencia en la Provincia de Alicante (Comunidad Valenciana) en el tratamiento y seguimiento de leucemias agudas candidatas a tratamiento intensivo/semi intensivo. Por tanto, la población de referencia se estima aproximadamente en 1800000 habitantes.

Los tratamientos con esquemas quimioterápicos intensivos/semi-intensivos, únicamente se administran en este hospital dadas las características de los mismos y por las complicaciones que pueden derivar de su administración, mientras que los tratamientos atenuados pueden ser administrados también en el resto de los hospitales de la provincia.

El muestreo se realizará de forma consecutiva, no aleatorizada. Para calcular el tamaño muestral se utiliza el programa Epidat. Se aplica un intervalo de confianza del 95%, potencia estadística del 80% y precisión del 5%.

Basándonos en datos de la literatura, la incidencia anual de LAM se estima en 5 casos por cada 100.000 habitantes y la tasa SG para los que reciben tratamiento intensivo 30% y los que reciben atenuado 10% en pacientes de edad avanzada, la muestra necesaria se estima en 124 pacientes. Se incluirán en el estudio teniendo en cuenta el tamaño muestral necesario, los pacientes diagnosticados entre los años 2015 a 2021.

4.3. Recogida de variables

Todos los datos serán recogidos por el equipo investigador mediante revisión de historia clínica electrónica del programa informático Orion Clinic y Gestlab del Hospital General Universitario de Alicante, previa solicitud al Comité Ético del hospital (el manejo de datos de los pacientes cumplirá con las exigencias de la Ley Orgánica de Protección de Datos).

La mayoría de los pacientes se registran directamente en nuestro hospital al recibir las muestras que nos remiten de los hospitales de la provincia para estudio diagnóstico; los hospitales al que no tenemos acceso y no nos remiten muestras, se contactará directamente con ellos.

También será consultada para tal fin la de base de datos y registro PLATAFO-LMA de leucemias aguda de la Fundación PETHEMA (Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas).

Se elaborará una plantilla de registro (Anexo 1), creando finalmente una base de datos que será codificada, depurada y revisada antes de proceder al análisis estadístico de los datos a través de programa específico para tal fin.

4.4. Variables de estudio

Las variables explicativas son las siguientes:

VARIABLES EXPLICATIVAS
Demográficas
Sexo, edad al diagnóstico
Comorbilidades
Diabetes Mellitus (DM)
Afectación cardiaca (Infarto de miocardio, ICC, arritmia)
Insuficiencia renal moderada/grave
Enfermedad hepática moderada/grave
Afectación pulmonar (EPOC, SAOS)
Accidente cerebrovascular
Neoplasia previa (especificar tipo y tratamiento recibido)
Nivel de autonomía (ABVD) ^(a)
ECOG ^(b)
Índice de Charlson²³
Enfermedad de base
Cariotipo (riesgo bajo, intermedio y alto)
Biología molecular/ NGS ^(c)
SMD, SMD/SMP previo
Leucocitos al diagnóstico
Tratamiento
Intensivo (3+7) / atenuado (FLUGA/Azacitidina)
Respuesta (Grado máximo) ^(d)
Días de ingreso hospitalario ^(e)
Último seguimiento
Fecha, situación basal y de enfermedad
Exitus (indicar fecha)

^(a) ABVD= 1=fit/independiente, 2= unfit/ parcialmente dependiente, 3= frail/totalmente dependiente;

^(b) ECOG= 0,1,2,3,4.

^(c) Se tendrá en cuenta las definitorias de la clasificación de la OMS ²⁴

^(d) Se definirán según recomendaciones revisadas del Grupo de Trabajo Internacional para Criterios de respuesta²⁵

^(e) Se calculará: cociente entre número de días de ingreso / días de supervivencia, multiplicado x100.

La variable resultado del estudio:

- Supervivencia global (SG): Tiempo en meses hasta exitus por cualquier causa. Esta variable se calculará empleando la fecha de diagnóstico y la fecha de exitus o último seguimiento.

4.5. Análisis estadístico del estudio

Los datos recogidos de los pacientes incluidos en el estudio serán introducidos en la base de datos realizada por el equipo investigador. La base de datos será en primer lugar depurada y se comprobarán además con las fuentes originales los valores anómalos o no consistentes.

Todos los análisis se realizarán con el programa IBM SPSS Statistics 25.0 ®.

En cuanto a los análisis estadísticos, se realizará en una primera fase un análisis descriptivo de todas las variables, se analizarán según sean cuantitativas o cualitativas, se expresarán en medias, medianas, moda y desviación típica, y para las variables cualitativas se usará frecuencias y porcentajes.

Aquellas variables recogidas como cuantitativas, se someterán a la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si presentan una distribución normal o no. En aquellos casos en los que la distribución fuese normal, se representarán mediante la media y la desviación estándar y en el caso que la distribución no fuese normal, mediante la mediana y el rango intercuartílico.

Posteriormente se aplicarán los test correspondientes (Test paramétricos o no paramétricos) en función de la distribución de la muestra del estudio.

Para análisis de supervivencia entre los grupos de pacientes, se realizará estimador y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y test de Log-Rank para comparar dos o más grupos. Finalmente, se empleará el modelo de regresión de Cox univariante y se realizará, si es posible, análisis multivariante para valorar si ciertas características que presentan los pacientes podrían ser factores de riesgo independientes a las variables resultado, que pudieran influir en la supervivencia y por lo tanto fueran relevantes.

El nivel de significación se definirá como una $p < 0,05$ con un nivel de confianza al 95%.

4.6. Dificultades y limitaciones

De las principales limitaciones que puede tener el estudio:

- Datos perdidos: El carácter retrospectivo puede originar el inevitable riesgo de la existencia de datos perdidos. Además, el registro en PLATAFO-LMA puede no contener todos los datos necesarios según se haya realizado dicho registro en el pasado. Para mitigar esta posible limitación, consultamos además el programa informático Orion Clinic y Gestlab para la recogida de datos de los pacientes. Aun así, es posible que haya datos a los que no podamos acceder en dichos programas por la posible no informatización de algunas pruebas o informes clínicos.

- Debido a la posible incorporación de nuevas técnicas (como la NGS), de nuevos descubrimientos a nivel biológico y diagnóstico, es posible que haya pruebas o datos que no estén disponibles en algunos pacientes por el año en el que fueron diagnosticados.
- Al tratarse de un estudio multicéntrico, puede ser que haya algunos programas al que el equipo investigador no tenga acceso para la recogida de variables, aunque en esta patología casi todas las pruebas y sus resultados suelen estar centralizados. Se realizarán reuniones programadas con el resto de los hospitales de la provincia, la primera se informará del proyecto y las sucesivas se programarán para actualización de datos no accesibles con el fin de homogeneizarlos de cara al análisis estadístico de los datos.

El tiempo que se ha establecido para el desarrollo del proyecto y la ejecución del trabajo es amplio y suficiente en caso de imprevistos.

El lugar y los recursos materiales son adecuados y suficientes para la realización del trabajo, no hay limitación respecto a estos puntos que nos pueda dificultar el desarrollo del estudio.

5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Al tratarse de un estudio de carácter observacional y retrospectivo, la participación de los pacientes no implica ninguna intervención ni efecto adverso sobre los mismos. Sin embargo, los datos recogidos y los resultados obtenidos podrían ser de utilidad en la selección del esquema de tratamiento más adecuado para los pacientes con diagnóstico de LAM, teniendo, por tanto, implicaciones pronósticas y en términos de supervivencia.

En este caso, no se llevará a cabo la solicitud de consentimiento informado de inclusión al tratarse de un estudio con pacientes con pérdida de seguimiento, que ya han fallecido o no localizables durante la elaboración y ejecución del mismo. Por este motivo se solicitará la exención de consentimiento informado al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital.

A todos los pacientes en el momento del diagnóstico, son informados de que serán incluidos en el registro nacional de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de la fundación PETHEMA (PLATAFO-LMA), base de datos consultada para la recogida de variables del estudio, y de la preservación en Biobanco de sus muestras biológicas para posteriores estudios si fuera necesario (manifestaron su conformidad y firmaron los consentimientos informados correspondientes).

Los datos recogidos de los pacientes, se almacenarán asociados a un código único cuya correlación con los datos reales del paciente sólo podrá ser conocida por el investigador principal. El investigador principal garantiza que la información referente a la condición médica y la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos y no será desvelada ni divulgada.

El estudio se realizará de acuerdo con los principios la Declaración de Helsinki y lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Personales y garantía de los derechos digitales.

El proyecto será evaluado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante para aprobación.

6. PLAN DE TRABAJO

6.1. Investigadores:

Marina Morillas Franco, Javier López Marín, Cristina Gil Cortes, Carmen Botella Prieto y Pascual Fernández Abellán.

6.2. Fases de desarrollo del proyecto

Inicio del proyecto: octubre del año 2022.

Fecha fin del proyecto: noviembre del año 2023.

1. Confección de la base de datos del estudio (6 meses):
 - Consulta de registro nacional de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de la Fundación PETHEMA (PLATAFO-LMA) y programas informáticos del Hospital. Valoración exacta del tamaño muestral (2 meses).
 - Selección de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión. Búsqueda activa de criterios de exclusión (1 mes).
 - Revisión y recogida de los datos clínicos a través de PLATAFO-LMA, de la historia clínica informatizada (Orion Clinic) y de los datos analíticos de laboratorio mediante el sistema informático Gestlab. Elaboración de cuaderno de recogida de datos (CRD) (3 meses).

2. Fase de análisis estadístico de los datos del estudio (3 meses):
 - Análisis estadístico avanzado mediante software específico (programa SPSS).
 - Depuración de la base de datos.

- Análisis de resultados estadístico.
- 3. Lectura, interpretación y redacción de los resultados (3 mes).
- 4. Difusión de los resultados: consistirá en la redacción de resultados obtenidos y la posible elaboración de artículos científicos y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales (2 meses).

6.3. Distribución de tareas del equipo investigador:

- **Investigador principal:** Marina Morillas Franco (residente de Hematología y hemoterapia del Hospital General Universitario Dr. Balmis): Se encargará de dirigir el proyecto de investigación, además de la elaboración de CRD, el análisis estadístico e interpretación de los resultados, así como la redacción de los de los mismos para su publicación futura.
- **Investigadores clínicos:**
 - Javier López Marín (médico adjunto del servicio de Hematología y hemoterapia del Hospital General Universitario Dr. Balmis). Se encargará junto al investigador principal de la elaboración de CRD, el análisis estadístico e interpretación de los resultados, así como la redacción de los de los mismos para su publicación futura.
 - Cristina Gil Cortes y Carmen Botella Prieto (médicas adjuntas de Hematología y hemoterapia del Hospital General Universitario Dr. Balmis). Se encargarán del muestreo de pacientes, colaborarán en la recogida de datos y en la redacción final de la publicación.
 - Pascual Fernández Abellán (Médico adjunto y jefe de Sección de Hematología Clínica del servicio de Hematología y hemoterapia del Hospital General Universitario Dr. Balmis). Como tutor y supervisor del trabajo, colaborará junto con el investigador principal, en la supervisión durante la ejecución del proyecto. Ayudará en la coordinación del trabajo en los tiempos establecidos, revisará análisis estadísticos de los resultados, la correcta elaboración de tablas y anexos y participará en la elaboración y redacción de resultados y en la publicación final de los mismos.

6.4. Cronograma de Actividades.

PLANIFICACIÓN			AÑO 2022 (MESES)											
Objetivo	Actividades/Tareas	Investigadores	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Confección de la base de datos	Consulta base de datos y valoración tamaño muestral	Cristina Gil y Carmen Botella												
	Selección de pacientes	Todo el equipo de investigación												
2. Análisis estadístico de los datos	Análisis estadístico y depuración de datos Análisis de los resultados	Marina M, Javier López y Pascual Fdz												
3. Lectura e interpretación de resultados	Redacción de resultados	Marina M, Javier López y Pascual Fdz												
4. Difusión de los resultados	Publicaciones en revistas científicas, comunicaciones a congresos.	Todo el equipo de investigación												
			AÑO 2023 (MESES)											
Objetivo	Actividades/Tareas	Investigadores	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Confección de la base de datos	Recopilación de las variables clínicas y de laboratorio. Elaboración de CRD	Todo el equipo de investigación												
2. Análisis estadístico de los datos	Análisis estadístico y depuración de los datos Análisis de los resultados	Marina M, Javier López y Pascual Fdz												
3. Lectura e interpretación de resultados	Redacción de resultados	Marina M, Javier López y Pascual Fdz												
4. Difusión de los resultados	Publicaciones en revistas científicas, comunicaciones a congresos.	Todo el equipo de investigación												

Tabla 2. Cronograma de plan de trabajo por meses (años 2022 y 2023).

6.5. Experiencia del Equipo Investigador

El equipo investigador que llevará a cabo este proyecto, está formado por una residente y cuatro facultativos adjuntos del servicio de Hematología del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

La investigadora principal, Marina Morillas Franco, ha realizado una rotación de un año en la sección de Hematología diagnóstico del hospital donde ha adquirido conocimientos necesarios

para el diagnóstico y caracterización de hemopatías primarias, como la leucemia aguda, a través de técnicas diagnósticas como citometría de flujo, molecular y citogenética.

A su vez, ha realizado rotación en hematología clínica del mismo servicio, adquiriendo competencias en relación al manejo clínico, tratamientos disponibles y pronóstico de pacientes diagnosticados de esta patología.

Javier López Marín, adjunto facultativo, que actualmente es el encargado de los ensayos clínicos disponibles en el Servicio de Hematología dirigidos a pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica con experiencia en los aspectos biológicos, clínicos y terapéuticos de esta patología y de los tratamientos disponibles en fase de investigación.

Las doctoras Cristina Gil y Carmen Botella, adjuntas facultativas de referencia en el Servicio de Hematología del hospital y en la Provincia de Alicante de llevar a pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda candidatos a tratamiento intensivo/semiintensivo. Por tanto, tienen experiencia contrastada en el área del estudio. Son miembros de la Fundación PETHEMA.

Pascual Fernández Abellán facultativo adjunto y jefe de sección de Hematología clínica, también con amplia experiencia en el manejo y tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia.

El equipo investigador cuenta, además, con publicaciones en revistas de índole nacional e internacional, participan como ponentes en reuniones nacionales de interés y forman además parte de grupos de trabajo de la especialidad a nivel nacional.

7. MARCO ESTRATÉGICO

7.1 Utilidad y aplicabilidad práctica

Este proyecto de investigación pretende aportar nuevos datos y herramientas para el manejo clínico y la toma de decisiones en cuanto a la selección de esquemas de tratamiento más adecuados para pacientes mayores con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica.

Dado el incremento de la esperanza de vida y ante una población cada vez más envejecida, es esencial un enfoque de tratamiento adaptado al riesgo de cada paciente, y es por ello que debemos de seguir investigando en esa línea y dirección.

Dicho esto, creemos que este proyecto puede ser útil en la práctica clínica diaria por múltiples razones:

- Desarrollo de escalas e índices pronósticos específicos a raíz de la identificación de criterios objetivos (características de los pacientes y propios de la enfermedad).

- Desarrollo de protocolos asistenciales de derivación hospitalaria que faciliten la selección de pacientes de edad avanzada candidatos a tratamientos intensivos/semi-intensivos. Se conseguiría disminuir las posibles desigualdades que pueda haber en función del área de salud al que pertenezcan los pacientes.
- Parámetros que nos ayuden a identificar que pacientes no pueden recibir una quimioterapia intensiva, en el que el riesgo supera el beneficio con un impacto y deterioro de la calidad de vida y supervivencia.

Por último, este proyecto podría ser el principio de un proyecto de mayor calibre, donde haya una participación de otros centros a nivel autonómico e incluso nacional llevando como objetivos los mencionados de lo largo de este manuscrito.

8. VIABILIDAD DEL PROYECTO

Para el desarrollo de este proyecto, el equipo investigador dispone de los materiales e infraestructura necesarios para llevarlo a cabo.

Se dispone de ordenadores y programas específicos para la confección de la base de datos y para el análisis estadístico de los mismos.

Todos los miembros del equipo investigador tienen experiencia suficiente para ejecutar los objetivos del proyecto y para la posterior publicación de resultados a través de redacción de artículo científicos y presentación de resultados en congresos nacionales e internacionales.

9. PRESUPUESTO

Al tratarse de un estudio observacional realizado con datos preexistentes, sin intervenciones adicionales, no tiene coste alguno por lo que no precisa de personal ni financiación adicional para llevarlo a cabo.

10. CONTRIBUCIÓN PROPIA

He realizado el diseño de este proyecto de investigación junto con la ayuda del tutor. Para la materialización del mismo, he llevado a cabo una búsqueda bibliográfica, con una lectura crítica de la literatura relacionada con el tema a tratar. Realizaré una participación activa desde el inicio del mismo.

11. AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario Dr Balmis.



BIBLIOGRAFÍA

1. Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2019;82:36-42.
2. Miraki-Moud F, Anjos-Afonso F, Hodby KA, et al. Acute myeloid leukemia does not deplete normal hematopoietic stem cells but induces cytopenias by impeding their differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(33):13576-13581.
3. Hubscher E, Sikirica S, Bell T, et al. Patterns of undertreatment among patients with acute myeloid leukemia (AML): considerations for patients eligible for non-intensive chemotherapy (NIC). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(11):3359-3368.
4. Chang Y, Guyatt GH, Teich T, et al. Intensive versus less-intensive antileukemic therapy in older adults with acute myeloid leukemia: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16(3):e0249087. Published 2021 Mar 30.
5. Yoon JH, Cho BS, Kim HJ, et al. Outcomes of elderly de novo acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status. *Am J Hematol.* 2013;88(12):1074-1081.
6. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006;107(9):3481-3485.
7. Zjablovskaja P, Florian MC. Acute Myeloid Leukemia: Aging and Epigenetics. *Cancers (Basel).* 2019;12(1):103.
8. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer.* 2007;109:1114–1124.
9. Loberiza FR, Cannon AC, Cannon AJ, Bierman PJ. Insights on practice variations in the management of lymphoma and leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:2449–2456.
10. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood.* 2009;113(18):4179-4187.
11. Menzin J, Lang K, Earle CC, et al. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162(14):1597-1603.

12. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447.
13. Kantarjian, Hagop et al. “Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia.” *Blood* vol. 116,22 (2010): 4422-9.
14. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):453-74.
15. Swords, Ronan, and Valeria Santini. “In elderly patients with AML, which patients should be considered fit or unfit for standard induction therapy?.” *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* vol. 2012 (2012): 74-5.
16. Tarlock K, Alonzo TA, Wang YC, Gerbing RB, Ries R, Loken MR, et al. Functional properties of KIT mutations are associated with differential clinical outcomes and response to targeted therapeutics in CBF acute myeloid leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(16).
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
18. Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113-119.
19. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-464.
20. Montesinos P, Sanz MÁ, Martínez Cuadrón D, Barragán E, González M. Recomendaciones para el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloblástica aguda CBF positiva en pacientes de edad menor o igual a 70 años candidatos a quimioterapia intensiva. 2019.
21. Seymour JF, Döhner H, Butrym A, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer*. 2017;17(1):852. Published 2017 Dec 14.
22. DiNardo, Courtney D et al. “Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia.” *The New England journal of medicine* vol. 383,7 (2020): 617-629.
23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383.

24. Khoury, Joseph D et al. “The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms.” *Leukemia* vol. 36,7 (2022): 1703-1719.
25. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ 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;21:4642-4649.



ANEXOS

ANEXO 1.

Plantilla de recogida de variables

Código pac	DATOS DEMOGRÁFICOS			COMORBILIDADES										ENFERMEDAD DE BASE				TTO		RESPUESTA		Estancia H	EXITUS
	SEXO	EDAD DX	DM	Cardio	Renal	Pulmón	ACV	Hígado	Neo previa	AVBD	ECOG	ICC	Cariotipo	BM/NGS	SMD/SMP	Leucos	3+7	Atenuado	Grado máx	Días hospital	Fecha		

