

Indicadores de gestión del riesgo en adultos con leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en Colombia

Consenso basado en la evidencia

LEUCEMIAS

Consenso basado en la evidencia

Indicadores de gestión del riesgo en adultos con leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en Colombia



Consenso basado en la evidencia: indicadores de gestión del riesgo
en adultos con leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda
en Colombia

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

Cuenta de Alto Costo [CAC]

ISBN: 978-958-59710-8-0

Bogotá D. C., Colombia, marzo de 2018

© Todos los derechos reservados

Se prohíbe la reproducción total o parcial de este libro sin autorización escrita
de la Cuenta de Alto Costo

CUENTA DE ALTO COSTO

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo



JUNTA DIRECTIVA

Pablo Fernando Otero Ramón
Presidente de Junta Directiva
SURA EPS

Javier Peña Ramírez
Cajacopi EPS

Nubia Gregoria Espinosa Garzón
Compensar EPS

Claudia Morales Moreno
Saludvida EPS

Gustavo Adolfo Aguilar Vivas
Asmet Salud EPS

Ángela María Cruz Libberos
Cooomeva EPS

Ana Eugenia Velásquez Manes
EPM

Claudia Constanza Rivero Betancourt
Capital Salud EPSS

GRUPO DESARROLLADOR

Expertos metodológicos

Lizbeth Acuña Merchán

Directora Ejecutiva
Cuenta de Alto Costo

Patricia Sánchez Quintero

Coordinadora de Gestión del Conocimiento
Cuenta de Alto Costo

Omaira Valencia Estupiñán

Especialista en Analítica
Cuenta de Alto Costo
Líder de desarrollo metodológico

Paula Ximena Ramírez Barbosa

Especialista en Analítica
Cuenta de Alto Costo

Expertos clínicos

Virginia Abello

Médico internista, hematóloga
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología de adultos

Carmen Rosales

Médico Internista, hematóloga
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología de adultos

Leonardo Enciso

Médico internista, hematólogo
Instituto Nacional de Cancerología

Jaime González

Médico internista, hematólogo y oncólogo clínico
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología de adultos

Roberto Jaramillo

Hematólogo patólogo
Hemato Oncólogos S A, unidad de diagnóstico hemato oncológico

Francisco Meza

Médico internista, hematólogo
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología de adultos

Expertos temáticos

Raúl Murillo

Médico, magister en salud pública, fellow international health - PAHO
Director del Centro Javeriano de Oncología
Hospital San Ignacio

Sandra Fernanda Vera Pérez

Gerente cohorte oncología
Compensar E.P.S.

Leonar Verhelst Beleño

Médico analista de riesgos en salud
SURA EPS

Juan Carlos Martínez Abadía

Coordinador cohorte de cáncer
Servicio Occidental de Salud SOS EPS

Diana Marcela Toscano Martínez

Coordinadora alto costo
Saludvida E.P.S. S.A.

María Fernanda Pulido

Medica epidemióloga de la dirección riesgo intermedio y avanzado
EPS Famisanar LTDA

Layla María Tamer David

Directora Científica y conceptos médicos
Nueva EPS

Catalina Coral Coral

Profesional telemedicina
Asociación Mutual la Esperanza "ASMET SALUD"

Luz Dary Otaña

Enfermera gestora en patologías de alto costo
Asociación Mutual Empresa Solidaria de Salud EMSSANAR ESS

Comité técnico

María Mercedes Yepes Naranjo

Directora nacional de planeación en salud
SURA EPS

Adriana Patricia Paredes Zambrano

Coordinadora Nacional de Alto Costo
Capital Salud EPS-S

Cuenta de Alto Costo

Directora Ejecutiva

Dra. Lizbeth Acuña Merchán

Coordinadores técnicos y equipos de trabajo de las coordinaciones de la Cuenta de Alto Costo:

Coordinación de Gestión del Conocimiento

Dra. Patricia Sánchez Quintero

Coordinación de Gestión del Riesgo

Dr. Luis Alberto Soler Vanoy

Coordinación de Gestión de la Tecnología

Ing. Fernando Valderrama Castellanos

Coordinación de Auditoría y Gestión de la Información

Dra. María Teresa Daza

Coordinación de Gestión de Proyectos

Dr. Luis Alejandro Moreno Ramírez

Organizadoras de la elaboración del documento

Omaira Valencia Estupiñán

Paula Ximena Ramírez Barbosa

Coordinación editorial

Alejandro Niño Bogoya

Diseño

Adriana Rodríguez-Conto

Diagramación

María Victoria Vásquez Rodríguez

CONTENIDO

Abreviaturas	15
Glosario	17
Introducción	19
Pregunta del consenso	21
Objetivos	23
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
Alcance	25
Limitaciones	27
Metodología	29
Revisión de la literatura	29
Discusión: validación de criterio y contenido	30
Resultados de la búsqueda de evidencia	33
Aspectos generales de LLA y LMA en adultos	33
Aspectos específicos de LLA en adultos	33
Aspectos específicos de la LMA en adultos	39
Leucemia promielocítica aguda	46
Oportunidad en leucemias	47
Remisión	48
Supervivencia	48
LLA y LMA reportadas a la cac	49
Leucemia Linfoide Aguda (LLA)	49
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	49
Morbimortalidad	50

Indicadores mínimos a tener en cuenta	53
Indicadores de proceso	55
Administrativos	55
1. Oportunidad de remisión a diagnóstico	55
2. Oportunidad de diagnóstico a tratamiento.....	56
3. Oportunidad de trasplante.....	57
4. Proporción de pacientes con estudios morfológicos, inmunotipificación y estudios genéticos.....	58
5. Proporción de pacientes a quienes se les realizaron pruebas moleculares (FISH o PCR)	59
6. Proporción de pacientes con clasificación del riesgo	60
Calidad	61
7. Calidad del reporte de la biopsia de médula ósea	61
Indicadores de resultado	63
8. Proporción de consolidación	63
9. Tasas de remisión	64
10. Supervivencia relativa	65
Referencias bibliográficas	67

ABREVIATURAS

- BDUA:** Base de Datos Única de Afiliados.
- CAC:** Cuenta de Alto Costo.
- EAPB:** Entidades Administradoras de Planes de Beneficios.
- EOC:** Entidades Obligadas a Compensar.
- ET:** Entidades Territoriales.
- EPS:** Entidad Promotora de Salud.
- GPC:** Guía de Práctica Clínica
- IETS:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud
- IPS:** Institución Prestadora de Servicios de Salud.
- MSPS:** Ministerio de Salud y Protección Social
- OECD:** Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
- PCNR:** Proporción de Casos Nuevos Reportados (diagnosticados durante el periodo).
- SGSSS:** Sistema General de Seguridad Social en Salud.

GLOSARIO

CÁNCER: es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células que suele ser invasivo, en algunos casos prevenible y puede ser curable mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detecta en una fase temprana (1).

GESTIÓN DEL RIESGO: puede entenderse como el proceso de identificar la vulnerabilidad de las poblaciones ante una amenaza, luego analizar las posibles consecuencias derivadas del impacto de la amenaza sobre esa población, delimitar la incertidumbre relativa a la ocurrencia del evento crítico que se desea evitar y mecanismos para reducir la amenaza, la vulnerabilidad y para afrontar el evento crítico si llegara a ocurrir (2).

GESTIÓN DEL RIESGO EN SALUD: se puede definir como el proceso de afrontar la incertidumbre sobre la situación de salud de una población o de una persona que busca reducir o mantener la ocurrencia de enfermedades en niveles aceptables combinando simultáneamente medidas preventivas y mitigadoras (2).

GESTIÓN DE RIESGO EN CÁNCER: es un proceso dinámico de la administración de las actividades de promoción y prevención que se realizan en la población para lograr una disminución del riesgo de padecer un grupo de enfermedades de crecimiento y diseminación de células invasivas, que se detecte tempranamente y se evite su progresión o la muerte.

FECHA DE DIAGNÓSTICO: teniendo en cuenta la estructura de reporte de la Cuenta de Alto Costo, la fecha del diagnóstico de cáncer es la "fecha de citometría de flujo". En los casos en los cuales no se cuenta con la fecha de informe, se toma como fecha de diagnóstico la "fecha de la primera consulta con médico tratante de la enfermedad maligna" para la identificación de los casos incidentes (diagnóstico en el último año).

INTRODUCCIÓN

Comparado con otros sistemas de salud de América Latina, el de Colombia presenta ventajas en términos de cobertura universal, de acuerdo con el informe de la OECD en el año 2014 alcanzó una cobertura del 96,6% (3); con un plan de beneficios que cubre tratamientos en enfermedades de alto costo incluyendo todos los tipos de cáncer (4). Sin embargo, presenta debilidades por fraccionamiento en la atención, acceso oportuno a servicios de diagnóstico y tratamiento, entre otros (5,6).

Dichos problemas pueden tener mayor peso en el caso de las leucemias mieloide y linfocítica agudas; pues en comparación con otros tipos de cáncer, la mayor parte de los diagnósticos son realizados tras la admisión en urgencias y requieren un inicio de tratamiento inmediato y de hospitalización (7); son enfermedades de baja supervivencia pues se estima que solo el 40% de los jóvenes y el 10% de los adultos mayores sobreviven a largo plazo, por lo cual se consideran enfermedades devastadoras (8). En el país estos casos vienen en aumento de acuerdo con los datos reportados a la Cuenta de Alto Costo en los años 2015 y 2016.

A nivel nacional, se han generado varias estrategias como el plan decenal para el control del cáncer en Colombia (5), las guías de práctica clínica y las rutas integrales de atención de los diferentes tipos de cáncer (que están aún en construcción); con el fin de generar mecanismos de control, y dar un lineamiento a los profesionales, entidades aseguradoras, prestadores y todos los actores del sistema en pro de una mejor gestión del riesgo en salud que disminuya la probabilidad de padecer la enfermedad, mejorar la supervivencia, la calidad de vida de los pacientes y controlar el gasto en salud (4,6).

En consonancia con lo anterior, y teniendo en cuenta la disponibilidad de información que se reporta a la Cuenta de Alto Costo, se desarrolló el presente consenso basado en la evidencia de indicadores de gestión del riesgo para estas dos patologías, con el fin de evaluar y monitorizar la gestión del riesgo en cáncer que realizan las entidades aseguradoras y los prestadores de servicios de salud en estas enfermedades.

En este proceso se contó con la participación de expertos clínicos a nivel nacional, entidades aseguradoras, representantes del gobierno, prestadores de salud, asociaciones médicas y representantes de los pacientes.

PREGUNTA DEL CONSENSO

¿Cuáles son los indicadores prioritarios para la evaluación y monitoreo de la gestión del riesgo de adultos diagnosticados con leucemias agudas en las EAPB, EOC, ET, regímenes de excepción y especiales y los prestadores en Colombia?

OBJETIVOS

Objetivo general

- Definir los indicadores de evaluación y monitoreo para la gestión del riesgo de adultos diagnosticados con leucemias agudas en las EAPB, EOC, ET, regímenes de excepción, especiales y prestadores en Colombia, a través del consenso entre los diferentes actores del SGSSS.

Objetivos específicos

- Identificar los indicadores con mejor evidencia científica para la medición de la gestión de riesgo en leucemias agudas en adultos.
- Evaluar la factibilidad para su medición y utilidad en Colombia.
- Seleccionar los indicadores prioritarios para medir la gestión del riesgo que realizan las entidades encargadas del aseguramiento y la prestación de servicios a estos pacientes.
- Definir la meta y la progresividad en cada uno de los indicadores.

ALCANCE

Teniendo en cuenta los objetivos y las metas establecidas en el plan decenal para el control del cáncer en Colombia, el plan decenal de salud pública, y las necesidades del SGSSS; se hace necesario identificar aquellos indicadores prioritarios que den cuenta del proceso de gestión del riesgo (detección temprana, diagnóstico definitivo, estadificación, tratamiento, seguimiento y rehabilitación); que llevan a cabo las EAPB, EOC, ET, aseguradores de los regímenes especiales, de excepción e IPSs; en los adultos diagnosticados con leucemias agudas. Este consenso reúne las recomendaciones de la literatura, las de los expertos clínicos y la experiencia de los diferentes actores del sistema de salud, para incentivar el mejoramiento continuo de la calidad de la atención de los pacientes, a través de la participación abierta y coordinada.

La utilidad y aplicabilidad del presente consenso tiene cobertura nacional, esperando sea de gran utilidad para la toma de decisiones, especialmente por parte de las entidades aseguradoras a cargo de los pacientes. Es importante aclarar que estos indicadores son prioritarios; sin embargo, no excluyen la medición de otros que se consideren pertinentes para la evaluación de los procesos y resultados, relacionados con la atención y la salud de la población.

De igual forma, estos indicadores no pretenden sustituir las guías de práctica clínica, ni tampoco direccionar el tratamiento de los pacientes o influir en la relación entre las entidades aseguradoras, las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) y los pacientes.

Tampoco se ha abordado la selección de uno u otro tratamiento, insumo o medicamento y no se pretende hacer injerencia sobre el ejercicio médico. Además de lo anterior, este consenso de indicadores no incluye en ninguno de sus apartados aspectos relacionados con las tarifas, pagos, infraestructura, costos, formas de contratación u otros aspectos relacionados con el pago por la atención prestada a los pacientes; pero sí pretende constituirse en un punto de partida y de comparación entre las diferentes entidades aseguradoras para motivar el mejoramiento de los aspectos relacionados con la atención que en un futuro se reflejarán en la disminución de la carga de la enfermedad y generarán impactos adyacentes en otras dimensiones de la enfermedad neoplásica.

LIMITACIONES

Dentro de la evidencia científica se identifican algunos indicadores importantes que no pueden ser medidos dado que en la actualidad no hay disponibilidad de datos o su alcance es de carácter netamente clínico y no dan cuenta de la gestión del riesgo que puedan realizar las entidades; sin embargo, con la información disponible que se reporta a la Cuenta de Alto Costo, se medirán los indicadores más importantes y relevantes para la gestión del riesgo en Colombia.

METODOLOGÍA

Para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en este consenso basado en la evidencia se usó “The RAND/UCLA Appropriateness Method” adaptado (9); este método ha sido utilizado en el área de la salud y en varios estudios, los cuales han demostrado validez predictiva en los indicadores desarrollados. También fue adaptada la metodología del IETS para el desarrollo de guías de práctica clínica donde se indica el proceso de evaluación de evidencia científica y el manual de deliberación para las reuniones con expertos metodológicos, clínicos y temáticos (10,11) (ver figura 1).



Figura 1. Metodología de consenso

Revisión de la literatura

Criterios de búsqueda

Se realizó la búsqueda de literatura en las siguientes bases de datos: PUBMED, Cochrane, SCOPUS y World Development Indicators, se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: Acute leukemia Indicators;

acute leukemia quality indicators, Health Care; Outcome Assessment (Health Care); Treatment Outcome; Outcome and Process Assessment (Health Care); Disease Management. Para la selección de los documentos se tuvieron en cuenta los siguientes filtros de búsqueda: la publicación durante los últimos 10 años, búsqueda en humanos, con restricción de idioma (inglés o español). También fueron incluidos los artículos aportados por los expertos clínicos. La metodología de revisión e inclusión de los documentos y la calificación de la evidencia se realizó tomando como referencia los consensos anteriormente desarrollados por la CAC. También fueron revisadas GPC, la normatividad nacional y las recomendaciones de los expertos en el campo (12) (ver figura 2).

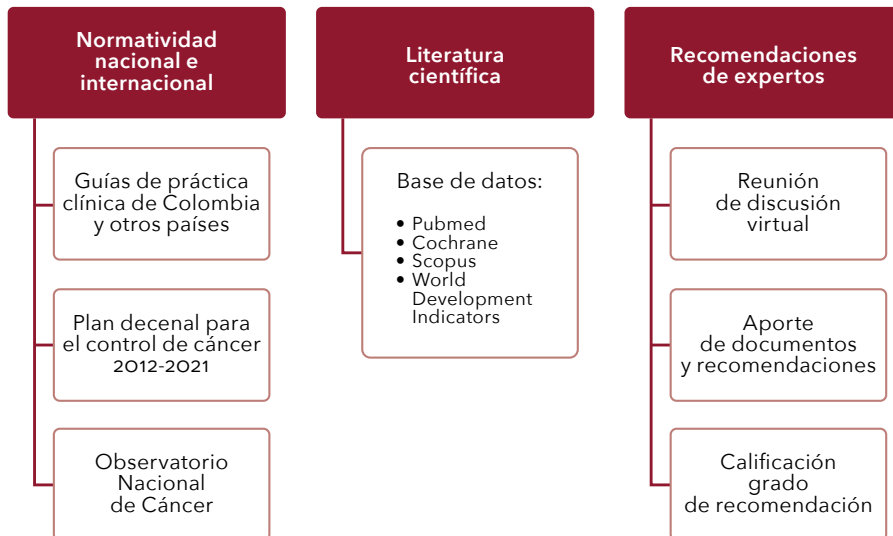


Figura 2. Revisión de la literatura

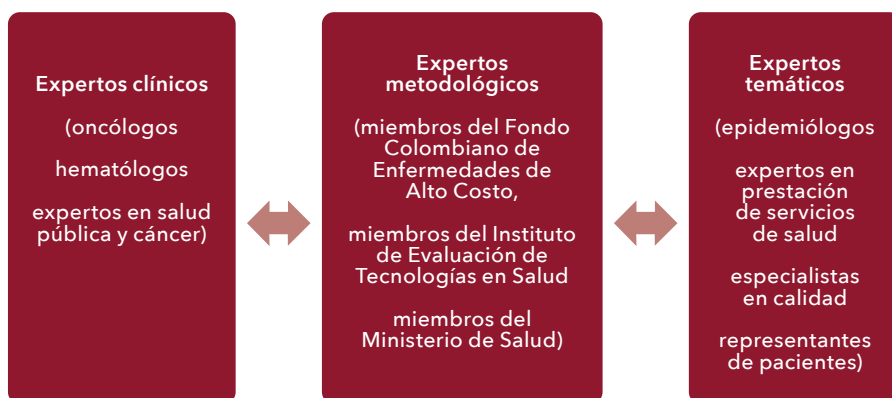
Discusión: validación de criterio y contenido

Se extendió una invitación mediante convocatoria a las entidades aseguradoras, el Ministerio de Salud y Protección Social, las asociaciones científicas, el Instituto Nacional de Salud, la Superintendencia de Salud, la Defensoría del Pueblo, los Representantes de los pacientes, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, el Instituto Nacional de Cancerología y a los hematólogos del país.

Para el desarrollo del presente consenso los participantes declararon mediante la plataforma GRADEpro® que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte los resultados del presente consenso; posterior a ello se inició el trabajo virtual.

Trabajo virtual

Las sesiones de trabajo virtual se desarrollaron con tres grupos:



El trabajo virtual tuvo una duración de 5 semanas. Durante la discusión de indicadores las respuestas de los participantes fueron presentadas anonimizadas para resaltar los acuerdos y desacuerdos de cada uno. De la misma manera, el panel de expertos fue interrogado para atender sugerencias y modificaciones.

Calificación de los indicadores

Los indicadores encontrados en el proceso de ajuste de la validez de criterio fueron evaluados por un panel de expertos clínicos (oncólogos y hematólogos) y un panel de expertos en aseguramiento, calidad y salud pública, para hacer la validación del contenido. El panel de expertos evaluó cada indicador escogido en una escala de 1 a 9, siendo 1 el menos válido y 9 el más válido. Tomando como criterio para la calificación:

1. Factibilidad de medición
2. Relevancia del indicador
3. Validez para medir la gestión del riesgo de la enfermedad

Los indicadores que recibieron una calificación de 7 o superior por la mitad o más de los expertos, fueron considerados como válidos.

Definición de línea de base y puntos de corte

Se realizó el cálculo de la línea de base de cada indicador con la información disponible en la CAC para el año 2016, procedente de la información reportada por todos los aseguradores de los 32 departamentos del país. A partir de la línea de base, se limitaron los puntos de corte sobre los cuantiles de cada indicador. Algunos definieron su meta de acuerdo con la literatura.

Reunión de cierre

En esta reunión, a la que asistieron 34 participantes, se realizó la votación final de los indicadores después del trabajo de discusión virtual y presencial con los actores del SGSSS. La votación tuvo representación de los diferentes actores distribuidos de la siguiente manera:

- Representación de los pacientes: 1 voto
- Representación de los expertos clínicos: 1 voto
- Representación del gobierno: 1 voto
- Representación del sector de aseguramiento y prestadores de servicios: 1 voto¹

Los indicadores finales fueron escogidos con una votación favorable de más del 50%. En total fueron definidos 10 indicadores de gestión de riesgo en LMA y LLA.

¹ Dividido en los 8 sectores del aseguramiento:

¹ Comercial - contributivo; 2) Comercial - subsidiado; 3) Cajas de compensación familiar - C.; 4) Cajas de compensación familiar - S.; 5) Cooperativas - contributivo; 6) Cooperativas - subsidiado; 7) Indígenas y adaptadas y 8) Públicas y mixtas

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

A continuación se presenta un resumen de lo documentado en la revisión realizada para la identificación y el establecimiento de los indicadores.

Aspectos generales de LLA y LMA en adultos

Las leucemias son un grupo de desórdenes heterogéneos con características clínicas, histológicas, citogenéticas, moleculares y pronósticas diversas (13). De acuerdo con el sistema de clasificación de las neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud propuesto en el 2008 y actualizada en el 2016, la leucemia linfocítica o linfoblástica aguda y la leucemia mieloide aguda, corresponden a las enfermedades originadas en las células precursoras, la primera comprende un grupo de neoplasias clonales malignas de las células B y T progenitoras (linfocitos) (13) y la segunda es una malignidad hematológica heterogénea que implica la expansión clonal de los blastos mieloides en la médula ósea y sangre periférica (14).

Aspectos específicos de LLA en adultos

Las leucemias linfocíticas agudas al ser neoplasias clonales malignas de los linfocitos producen falla medular y pancitopenia debido al remplazo de las células normales de la médula ósea por células leucémicas (13). Las personas con sospecha de leucemia requieren de un diagnóstico e inicio de tratamiento temprano, de lo contrario es rápidamente fatal, con muerte usualmente relacionada con infección o sangrado (13,15).

Las leucemias resultan de la mutación de una sola célula madre cuya progenie forma un clon de células leucémicas. Las alteraciones genéticas que conducen a la transformación leucémica resultan de alteraciones mayores en los cromosomas las cuales pueden ser detectadas en la citogenética convencional; otros cambios, como las mutaciones puntuales o las duplicaciones parciales pueden ser reconocidas con análisis del ADN o del ARN (13).

Los factores de riesgo que se conocen en la actualidad para el desarrollo de LLA en adultos son pocos o se encuentran aún en estudio, en muchos pacientes se desconoce la causa que origina la enfermedad, lo cual a su vez dificulta establecer protocolos de prevención. Algunos de los factores de riesgo que hoy se conocen, son la exposición a la radiación, la exposición a ciertos medicamentos de quimioterapia, la exposición al benceno, la infec-

ción con el virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1 (HTLV-1), la raza blanca, entre otros que aún son tema de estudio (16).

Diagnóstico

El diagnóstico inicial de un posible caso de leucemia aguda implica la integración de los hallazgos clínicos, los parámetros hematológicos y las características morfológicas de las células circulantes (13).

Las manifestaciones clínicas incluyen los síntomas constitucionales (fiebre, sudor nocturno, pérdida de peso), hematomas o hemorragia con facilidad, disnea, mareos, dolor articular e infecciones. Menos del 10% de los pacientes tienen afectación del sistema nervioso central (SNC) y presentan síntomas relacionados, aunque la frecuencia es mayor en los pacientes con LLA de células B maduras. La LLA de tipo T con masa mediastínica puede causar estridor y sibilancias, derrames pericárdicos y síndrome de la vena cava superior. La afectación testicular es rara en los adultos y exceptuando la LLA de células B maduras, el compromiso del tracto gastrointestinal también es poco frecuente (17).

Debido a que los linfoblastos leucémicos carecen de características morfológicas y citoquímicas específicas, la evaluación del inmunofenotipo mediante la citometría de flujo y la identificación de distintas anomalías citogenéticas-moleculares se han vuelto esenciales y forman parte de la clasificación de enfermedades neoplásicas de la Organización Mundial de la Salud de los tejidos hematopoyéticos y linfoides (17).

Es así como se incluyen varias técnicas diagnósticas que a su vez son útiles para clasificar la enfermedad en los diferentes subtipos y que se resumen en la guía de práctica colombiana como puntos de buena práctica, estas son: (13,18)

1. Microscopía (morfología, citoquímica e histología): muestras de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea.
2. Inmunotipificación por citometría de flujo en todos los casos para un diagnóstico definitivo. La citometría de flujo requiere muestra en fresco de médula ósea o sangre periférica (cuando hay células blásticas en periferia) y es clave para la asignación apropiada del linaje de los blastos y para detectar aberrancias antigénicas útiles para la evaluación subsecuente de enfermedad mínima residual (13).
3. Estudios genéticos (cariotipo convencional, biología molecular (PCR) y citogenética molecular (FISH)) en particular para detectar anomalías citogenéticas que confieren pronóstico adverso como t(9;22) (q34;q11.2); t(1;19); t(4;11) (13).

Casos como la expresión ambigua de los marcadores mieloides (CD13, CD33, CD14, CD15, CDw65) con marcadores linfoides es común, especialmente en la LLA con las translocaciones t(9;22), t(4;11) y t(12; 1). La presencia de antígenos mieloides es útil para distinguir las células leucémicas de las células precursoras normales y para controlar a los pacientes en busca de enfermedad mínima residual (EMR) (17).

Clasificación del riesgo

Las leucemias agudas no cuentan con una estadificación de la enfermedad como la que se realiza con las neoplasias sólidas o los linfomas, basada en la extensión del tumor. Por lo anterior, para determinar el pronóstico de un paciente con LLA se deben evaluar otros aspectos.

Uno de ellos es la identificación del subtipo, para ello, actualmente uno de los sistemas más utilizados es la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la cual la divide en tres grandes grupos: 1) leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificada de otra forma, 2) leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B con anomalías genéticas recurrentes y 3) leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T (18).

La evaluación precisa del pronóstico es fundamental para el tratamiento de la LLA. La estratificación del riesgo permite al médico determinar el régimen de tratamiento inicial más apropiado y cuándo considerar el alotrasplante de células madre (Allo-SCT). Históricamente, la edad y el recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico se han utilizado para estratificar a los pacientes. El aumento de la edad presagia un empeoramiento del pronóstico; los pacientes mayores de 60 años tienen resultados especialmente pobres, con solo un 10 a 15% de supervivencia a largo plazo.

En el ensayo prospectivo más grande para determinar el tratamiento óptimo, MRC UKALL XII / ECOG E2993 se encontró una diferencia significativa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia general (SG) según la edad, utilizando un punto de corte de 35 años en la enfermedad Filadelfia-negativa. Del mismo modo, encontraron que un recuento elevado de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico fue un factor de pronóstico independiente de supervivencia general. Sobre la base de estos resultados, las enfermedades Filadelfia-negativas podrían clasificarse como de bajo riesgo o riesgo estándar (sin factores de riesgo basados en la edad o recuento de glóbulos blancos), riesgo intermedio (edad > 35 o conteo de glóbulos blancos elevado) o alto riesgo (edad > 35 y conteo de glóbulos blancos elevado). Las tasas de supervivencia global a 5 años basadas en estas categorías de riesgo fueron 55%, 34% y 5%, respectivamente (19).

Aunque los factores clínicos desempeñan un papel importante en la orientación de la terapia, los cambios citogenéticos tienen un papel significativo en la determinación del riesgo. La aberración citogenética con mayor

impacto en el pronóstico y el tratamiento es la presencia del cromosoma Filadelfia, t(9; 22). La prevalencia de t(9; 22) en adultos puede oscilar entre 15-50% y aumenta con la edad. La positividad de cromosoma Filadelfia tiene implicaciones tanto en términos de pronóstico como de tratamiento (19).

En un estudio posterior, el Southwest Oncology Group (SWOG) mostró que entre los 200 pacientes del estudio, el perfil citogenético era un factor de pronóstico más importante que la edad o el recuento de leucocitos. Más recientemente, se ha identificado un subconjunto de LLA de alto riesgo sin t(9; 22) con un perfil genético similar al de la LLA Filadelfia positivo, este tipo de LLA se ha asociado con una respuesta deficiente a la quimioterapia de inducción, una enfermedad residual mínima elevada y una supervivencia deficiente.

Además de las características de la enfermedad desde el principio, se ha reconocido durante mucho tiempo que la respuesta a la terapia inicial predice el resultado. Históricamente, la respuesta al tratamiento se evaluó morfológicamente. Recientemente, se ha convertido en una práctica estándar la evaluación de los pacientes en busca de la enfermedad residual mínima (ERM) utilizando técnicas moleculares como la citometría de flujo y la PCR. Varios estudios han demostrado la importancia de la ERM en la asignación del riesgo (19).

De forma resumida, los subtipos sumados a otros factores pronósticos como la edad, el conteo de leucocitos al momento del diagnóstico, el fenotipo inmunológico, el compromiso de SNC, las anomalías citogenéticas/moleculares, la respuesta a inducción y la enfermedad mínima residual (EMR), constituyen los diferentes grupos de riesgo pronóstico de los pacientes con LLA (20,21).

Tratamiento

La LLA en adultos es considerada como una enfermedad compleja con varias aristas en su interior, considerándose un grupo de enfermedades relacionadas, donde, como se mencionó anteriormente, los pacientes presentan diferentes subtipos de LLA con distinto riesgo y por ende su pronóstico y tratamiento deben ser diferenciados (22). La guía de práctica clínica colombiana recomienda que para los pacientes jóvenes (entre 18 a 21 años) se sigan los protocolos de quimioterapia diseñados para la población pediátrica, esto con el objetivo de mejorar las tasas de remisión completa y la supervivencia global y libre de evento (13).

Actualmente, el tratamiento de LLA tiene como objetivo controlar la médula ósea y la enfermedad sistémica, así como el tratamiento (o prevención) de la enfermedad en el sistema nervioso central. La piedra angular de esta estrategia es la quimioterapia combinada administrada sistemáticamente con el tratamiento preventivo al SNC. La profilaxis del SNC se logra con

quimioterapia (intratecal o dosis elevada sistémica) y, en algunos casos muy específicos con radioterapia craneal (23). El objetivo del tratamiento es conseguir un esquema que logre la inducción de remisión en la mayoría de los pacientes, que elimine la enfermedad mínima residual y prevenga la recaída en sitios extra-medulares como el sistema nervioso central y el testículo y que tenga una toxicidad hematológica y no hematológica que lleve al mínimo la mortalidad asociada al tratamiento (13).

De acuerdo con la GPC de Colombia, el tratamiento de LLA en adultos suele diferenciarse según la edad, en aquellos menores y mayores de 60 años.

Tratamiento de primera línea en los pacientes menores de 60 años

El tratamiento de primera línea en los pacientes menores de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA debe basarse en la experiencia que tenga el centro de referencia en hematología, siendo los esquemas que más se han utilizado y con los que se cuenta con mayor experiencia en Colombia: HyperCVAD, GRAALL-2003, MRC UKALL XII/ECOG E2993; GMALL y PETHEMA. En los estudios realizados, los resultados reportados en referencia a las tasas de remisión, supervivencia y mortalidad asociada al tratamiento son similares en todos estos esquemas, por lo cual no se ha definido un único protocolo de quimioterapia para esta población (13).

Trasplante de médula ósea

Como se mencionó previamente, los pacientes adultos con LLA son un grupo heterogéneo, en el cual la supervivencia varía en función de diversos factores de riesgo como la edad, la citogenética, el recuento de leucocitos al diagnóstico y la persistencia de enfermedad mínima residual al final de la inducción, encontrando en la mayoría de estudios, la supervivencia libre de enfermedad menor del 35%, con resultados no tan positivos como ha ocurrido en la población pediátrica (13).

Las opciones de tratamiento posterior a lograr la remisión completa con un esquema de quimioterapia de inducción son: continuar el tratamiento con quimioterapia; realizar el trasplante autólogo o realizar el trasplante alogénico (13,21). De estas opciones, la última (el trasplante alogénico), es la estrategia posremisión (primera remisión completa) que ha mostrado mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo especialmente en pacientes menores de 35 años, sin embargo, se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída, lo cual hace necesario considerar el balance de riesgos y beneficios de forma individual (13,24). De igual manera, la recomendación es utilizar esta opción en pacientes con enfermedad refractaria a la inducción o en primera recaída y que logran remisión completa con una estrategia de rescate, ya que mejora la supervivencia de un porcentaje de los pacientes (13).

LLA cromosoma Filadelfia positivo (+)

La citogenética es una de las principales características pronósticas en los pacientes y por ello se dio una modificación de la clasificación de la LLA propuesta por la OMS en donde los pacientes con LLA con anomalías citogenéticas específicas se agrupan en categorías independientes (13,18). Dentro de esta clasificación están los pacientes con presencia del cromosoma Filadelfia, situación que genera la enfermedad independiente con un pronóstico adverso y por lo mismo requiere consideraciones específicas de tratamiento como se mencionó previamente (13).

Para los pacientes con cromosoma Filadelfia está indicado el uso de los inhibidores de tirosina quinasa específicos para suprimir la función de la quinasa del ABL, estos son imatinib y dasatinib, lo cual se adicionan al tratamiento con quimioterapia en las fases de inducción y consolidación (13). La recomendación es que estos dos medicamentos sea incluidos de forma temprana, tan pronto se tenga confirmación de la presencia de la t(9;22) o de la fusión BCR-ABL detectada por métodos moleculares debido a que se ha evidenciado mejora en las tasas de respuesta y en la supervivencia. Adicional a la administración de este tipo de terapia, una vez se confirma la presencia del cromosoma Filadelfia, debe considerarse la búsqueda de un donante para la realización de trasplante alogénico (13).

Enfermedad mínima residual

La medición de la enfermedad mínima residual (EMR) es la variable que determina la probabilidad de control de la enfermedad a largo plazo. La persistencia de EMR en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento (13).

Por esto, la recomendación es que los pacientes con EMR positiva, detectada por un método con una sensibilidad mínima de 10^{-4} (1 célula leucémica por cada 10 000 células en una dilución de células leucémicas en médulas óseas normales) luego de haber logrado remisión completa con quimioterapia, sean considerados candidatos para recibir intensificación del tratamiento, en particular trasplante alogénico (13,25).

Tratamiento en los pacientes mayores de 60 años

Las personas mayores de 60 años de edad con LLA confirmada tienen un pobre pronóstico determinado por una alta mortalidad durante la inducción y menores tasas de respuesta y supervivencia global y libre de recaída. El tratamiento para este grupo de pacientes debe basarse en un análisis del riesgo beneficio, fundamentados en alguna escala funcional validada para leucemias, teniendo en cuenta el estado funcional y las comorbilidades presentes. De esta forma, las posibilidades de tratamiento van, desde la terapia

de soporte hasta los esquemas de tratamiento sistémico intensivo, de los cuales los más se usan en Colombia son: VAD, CALGB, GMALL, entre otros. La utilización de asparaginasa y ciclofosfamida se ha relacionado con una mayor toxicidad en esta población de pacientes, lo que debería considerarse al momento de la selección del esquema de tratamiento (13).

Aspectos específicos de la LMA en adultos

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de enfermedades que exhibe la característica común de una proliferación de células mieloides inmaduras (blastos y equivalentes de blastos) en la médula ósea y / o sangre (blastos que generalmente constituyen más del 20% de las células) (26). La clasificación de LMA ha cambiado drásticamente a lo largo de las últimas décadas, y tal vez más que en cualquier otro grupo de tumores malignos y en la actualidad se basa en la identificación de las aberraciones genéticas subyacentes a la enfermedad de un paciente individual (26).

La LMA es una neoplasia hematológica que afecta de manera predominante a los adultos, con una mediana de edad al momento de presentación cercana a los 60 años y su incidencia aumenta con la edad (13), es la leucemia aguda más común en adultos en Estados Unidos y en otros países desarrollados, en Colombia es poca la información epidemiológica para esta patología (13,27). A pesar de que los avances en el tratamiento de la LMA han llevado a mejoras significativas en los resultados para los pacientes más jóvenes, el pronóstico en los pacientes mayores de 65 años, que representan la mayoría de los casos nuevos, sigue siendo deficiente. Incluso con los tratamientos actuales, hasta el 70% de los pacientes de 65 años o más morirán a causa de su enfermedad dentro de un año del diagnóstico (28).

La exposición previa a la quimioterapia es un factor de riesgo para el desarrollo de LMA (29), otros son la edad avanzada, los antecedentes de desórdenes hematológicos, la historia familiar de LMA, los síndromes genéticos, la exposición a la radiación y el cigarrillo, entre otros (30). Las grandes translocaciones cromosómicas, así como las mutaciones en los genes implicados en la proliferación hematopoyética y la diferenciación resultan en la acumulación de las células mieloides mal diferenciadas. La LMA es una enfermedad altamente heterogénea; los casos pueden estratificarse en grupos de riesgo: favorable, intermedio y desfavorable, basándose en el perfil citogenético y de esta forma el pronóstico, dentro de estas categorías, varía ampliamente. La identificación de las mutaciones genéticas recurrentes tales como FLT3-ITD, NPM1 y CEBPA, ha ayudado a refinar el pronóstico individual y a orientar la terapia. Aún con los diferentes avances, la columna vertebral de la terapia sigue siendo la combinación de la citarabina y los regímenes basados en las antraciclinas junto con el trasplante alogénico de células madre para los candidatos elegibles. Los pacientes de edades más avanza-

das son a menudo incapaces de tolerar tales regímenes y su pronóstico es generalmente pobre (28).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de LMA existen criterios claros y definidos que hacen parte de las recomendaciones de la GPC colombiana como puntos de buena práctica clínica.

Para el diagnóstico se deben tener el 20% o más de blastos mieloides (o sus equivalentes) en medula ósea o sangre periférica o compromiso por sarcoma mieloides (masa en tejidos blandos compuesta por blastos mieloides); para determinar que el origen de los blastos sea mieloides se debe demostrar la presencia de bastones de Auer y positividad en la citoquímica o inmunohistoquímica para mieloperoxidasa y/o la presencia de suficientes marcadores mieloides reconocidos por inmunofenotipo (13,31).

Es así como se requieren los siguientes estudios para realizar el diagnóstico, clasificación y determinación del pronóstico de la enfermedad y así poder orientar el manejo de la misma (13):

- Frotis de sangre periférica
- Estudio de medula ósea que incluya:
 - mielograma y biopsia de médula ósea
 - clasificación inmunológica de leucemias por citometría de flujo
 - citogenética convencional y molecular para estados leucémicos

Es importante la realización de estudios moleculares por PCR o FISH para confirmar t(15;17) PML/RAR alfa cuando se sospecha leucemia promielocítica aguda, y se ha visto que anomalías en ciertos genes como mutaciones en el FLT3, nucleofosmina (NPM1), KIT o CEBPA son considerados como entidades provisionales en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (32). Los pacientes con diagnóstico nuevo de LMA deberían tener estudiados estos cuatro factores genéticos debido a las implicaciones pronósticas y terapéuticas (13).

En LMA la estadificación depende de varios factores, y no se clasifica como en otros tipos de cáncer, de esta forma, el tratamiento y el pronóstico dependerá especialmente del subtipo de LMA, así como del grupo de riesgo y de la edad del paciente (18), un ejemplo de ello es el subtipo leucemia promielocítica aguda que tiene un tratamiento diferente a los otros subtipos de LMA.

Uno de los primeros sistemas utilizados para clasificar la LMA y aún usada por algunos clínicos, es la clasificación francesa-americana-británica (FAB), la cual dividió la enfermedad en 8 subtipos, desde MO a M7, basada en las

características morfológicas de las células leucémicas; esto con el objetivo de direccionar el manejo y proveer información pronóstica (33).

La Organización Mundial de la Salud actualizó el sistema de clasificación de la LMA, y provee información, pronostica y orienta el tratamiento. Esta clasificación se divide en grandes subtipos que a su vez se subdividen en diferentes categorías (34):

- LMA con anomalías genéticas recurrentes:
 - t(8;21), t(15;17), inv(16), t(9;11), t(6;9), inv(3), t(1;22).
 - mutaciones NPM1, FLT3, CEBPA.
- LMA con cambios relacionados con mielodisplasia.
- LMA relacionadas con tratamientos previos (agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II).
- LMA no categorizadas previamente o no especificadas, que incluyen:
 - subtipos de la clasificación FAB.
 - leucemia aguda basofílica.
 - panmielosis aguda con mielofibrosis.
- Sarcoma mieloide.
- Proliferaciones mieloides en relación con el síndrome de Down.
- Neoplasias de células blásticas dendríticas plasmocitoides.

Clasificación del riesgo

La evaluación precisa del pronóstico es fundamental para el manejo de la LMA. Al estratificar a los pacientes según su riesgo de resistencia al tratamiento o mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT), los factores pronósticos ayudan a los médicos a decidir entre la intensidad del tratamiento estándar o aumentada, la quimioterapia de consolidación o el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas, o decidir entre las terapias establecidas o las de investigación. Entre los factores clínicos, el aumento de la edad y el mal estado funcional se asocian con menores tasas de remisión completa (RC) y una disminución de la supervivencia general (SG). Estos factores en el diagnóstico ayudan a predecir el riesgo de TRM, aunque los análisis multivariados sugieren que otras variables como el recuento de plaquetas, la creatinina sérica o la albúmina en lugar de la edad en sí representan la mayor parte del aumento del riesgo de TRM en los pacientes mayores (28).

Aunque los factores clínicos tienen un papel importante al momento de definir la terapia, los cambios citogenéticos constituyen el más fuerte factor de pronóstico para la RC y la SG. En consecuencia, los casos de LMA se pueden estratificar en grupos de riesgo pronóstico favorable, intermedio o

desfavorable (adverso) en función de su perfil citogenético solo, un ejemplo es que cambios citogenéticos como un cariotipo complejo (es decir, tres o más anomalías cromosómicas en ausencia de cualquiera de las anomalías genéticas recurrentes identificadas en la clasificación de la OMS 2008), monosomía 5 o 7, t(6; 9) o inv (3) han sido asociados con un riesgo significativamente mayor de fracaso del tratamiento y con la muerte (28).

Las mutaciones genéticas han ayudado a refinar aún más la estratificación del riesgo en función de cambios citogenéticos solamente. Un ejemplo de ello es que entre los pacientes con t(8; 21) considerados de riesgo favorable, la presencia de una mutación c-KIT aumenta significativamente el riesgo de recaída y disminuye la SG a niveles comparables a los de los pacientes con LMA de riesgo intermedio. Los cambios moleculares tienen un papel particularmente importante en el refinamiento del pronóstico de los pacientes con LMA con citogenética normal, que incluye casi la mitad de los casos de LMA de novo. Por lo tanto, se ha identificado que la LMA con citogenética normal (riesgo intermedio) con una CEBPA mutada o una NPM1 mutada en ausencia de FLT3-ITD tiene un riesgo pronóstico similar al de la LMA con cambios citogenéticos favorables. El impacto pronóstico favorable de las mutaciones de CEBPA se ha refinado aún más a las mutaciones bialélicas solamente. Por otro lado, múltiples estudios han demostrado constantemente que la presencia de FLT3-ITD se asocia con un empeoramiento del pronóstico. Las mutaciones TP53, que se encuentran en 2-8% de los casos, ocurren con mayor frecuencia en los casos con citogenética desfavorable y un cariotipo complejo. Sin embargo, independientemente del perfil citogenético, las mutaciones TP53 se asocian con un pronóstico muy precario y de hecho pueden representar el peor factor pronóstico genético. Las mutaciones en los genes relacionados con el ADN también conllevan importantes implicaciones para el pronóstico y el tratamiento de la LMA. Además del perfil genético en el momento del diagnóstico, la información obtenida después del inicio del tratamiento desempeña un papel cada vez mayor en el refinamiento del pronóstico del paciente (28).

Tratamiento

Al igual que para el tratamiento de LLA, en LMA, la GPC de Colombia en adultos, divide el tratamiento según la edad, en aquellos menores y mayores de 60 años de edad.

Tratamiento a personas menores de 60 años de edad

El tratamiento de la LMA se ha dividido en quimioterapia de inducción y tratamiento post remisión o de consolidación (13). Los pacientes elegibles primero se someten a la terapia de inducción para lograr remisión completa. Desafortunadamente, la enfermedad residual mínima a menudo persiste en

la remisión completa, y la recaída inevitablemente ocurrirá si el tratamiento se interrumpe. Por lo tanto, una respuesta favorable a la terapia de inducción debe ser seguida de terapia de consolidación con el fin de erradicar cualquier enfermedad residual y lograr una remisión duradera (28).

Fase de inducción

El pilar de la terapia de inducción consiste en el régimen '7 + 3', que combina 7 días de infusión continua de citarabina con 3 días de antraciclina, que suele ser daunorrubicina o idarrubicina, este manejo generalmente se ofrece a los pacientes con pronóstico intermedio a favorable y bajo riesgo de muerte relacionada con el tratamiento. Un subconjunto de los pacientes con mutaciones de DNMT3A y KMT2A, que representan un marcador pronóstico deficiente, pueden beneficiarse de dosis altas de daunorrubicina (28). La dosis recomendada de citarabina es de 100-200mg/m² en infusión continua (13). En los pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica es posible considerar la adición de cladribine a la quimioterapia de inducción 7 + 3 ya que ha demostrado mayores tasas de respuesta completa y mejoría en la supervivencia global (13).

La terapia de inducción con altas dosis de citarabina se reserva generalmente para la enfermedad refractaria. Una alternativa de tratamiento estándar es aquel que se utiliza en la recaída, la cual es la combinación de fludarabina, citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos e idarrubicina (FLAG-IDA) (28), sin embargo se debe considerar que la fludarabina aumenta la tasa de respuesta más no mejoría en la supervivencia global (13).

Fase de consolidación

Existen varias estrategias de consolidación; el uso de la quimioterapia con dosis altas de citarabina a dosis de 3 gr/m² durante 3 ó 4 ciclos con mejoría de la supervivencia, sin embargo variable de acuerdo con el grupo de riesgo citogenético que tuvieran los pacientes (13). Otras estrategias evaluadas para la consolidación de tratamiento son el trasplante autólogo o el trasplante alogénico, con las cuales se espera una disminución en las tasas de recaída de la enfermedad, pero con el riesgo existente de muerte relacionada con el trasplante (13).

La recomendación de la GPC colombiana para los pacientes con LMA no promielocítica menores de 60 años, es considerar el manejo según el riesgo citogenético, por ello en pacientes de riesgo bajo la recomendación es continuar con la quimioterapia, mientras que en pacientes con riesgo citogenético intermedio ó alto es realizar el trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para aquellos pacientes que tengan un donante intrafamiliar idéntico, ya que esto mejora la supervivencia global y libre de recurrencia; no recomienda el trasplante autólogo como consolidación ya

que no se ha encontrado beneficio en supervivencia global, y aunque existe beneficio en la supervivencia libre de recaída se relaciona con una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (13).

Tratamiento a personas mayores de 60 años de edad

Las personas mayores de 60-65 años tienen más probabilidades de presentar un perfil de riesgo citogenético alto, tienen menos probabilidades de responder a la quimioterapia y, a menudo, son más susceptibles a las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Sin embargo, a pesar de un pronóstico pobre, la terapia de inducción mejora la supervivencia en los pacientes mayores de 60 años en comparación con el cuidado y la quimioterapia paliativa, y debe llevarse a cabo siempre que sea posible (28). Una opción de manejo son los agentes hipometilantes, tradicionalmente utilizados para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (28).

Fase de inducción

La recomendación de la GPC colombiana es ofrecer el tratamiento de inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica, de acuerdo con la evaluación individual del riesgo de cada paciente, de la siguiente manera: los pacientes mayores de 60 años con buen estado funcional pueden ser considerados candidatos para recibir un tratamiento intensivo con quimioterapia de inducción 7+3 y los pacientes mayores de 60 años con mal estado funcional y los no candidatos a tratamiento intensivo, deben ser considerados candidatos a tratamiento con dosis bajas de citarabina, azacitidina o terapia de soporte (13). La sugerencia es utilizar azacitidina como tratamiento con intención paliativa en pacientes con 20-30% de blastos en médula ósea, no recomiendan el uso de gentuzumab, ni decitabina como parte del esquema de inducción al no demostrarse mayores tasas de respuesta o supervivencia (13).

Fase de consolidación

Como se mencionó previamente los pacientes con LMA que recibieron terapia de inducción deben recibir terapia de consolidación, ya que sin esta podrían presentar recaída de la enfermedad en una mediana de tiempo de 4 meses. La supervivencia en los pacientes que reciben la terapia post remisión o consolidación es de aproximadamente 40 % a 4 años (13). Sin embargo, en los pacientes mayores de 60 años de edad, quienes pueden tener más comorbilidades, pueden presentar mayor morbilidad y mortalidad con el tratamiento de la LMA, haciendo que las opciones de tratamiento sean más reducidas o conservadoras, por lo cual en ciertos casos posterior a la fase de inducción, los expertos toman decisiones desde solo observar y esperar hasta el uso de quimioterapia intensa, de acuerdo con el riesgo del paciente (13).

El uso de quimioterapia con citarabina en altas dosis tiene una toxicidad muy alta para los pacientes mayores de 60 años, especialmente por toxicidad en SNC y un aumento en la mortalidad temprana, por ello no se recomienda en este grupo de pacientes (13).

Con la aparición del trasplante de intensidad reducida o alogénico no mieloablativo se han podido realizar este tipo de procedimiento con menor toxicidad y menor mortalidad relacionada con el trasplante, pudiendo incluir pacientes de mayor edad (13). El uso de hipometilantes como decitabina o azacitidina se ha considerado en este grupo de pacientes encontrando una adecuada tolerancia (13).

La GPC colombiana recomienda que no se use de forma rutinaria el trasplante autólogo como consolidación en pacientes mayores de 60 años de edad y evaluar siempre el riesgo beneficio para la toma de decisiones (13).

LMA no promielocítica con falla a la inducción o recaída luego de la misma

La respuesta a la terapia de inducción debe evaluarse 14 días después del inicio del tratamiento con un aspirado de médula ósea y biopsia de núcleo. Hasta un 25-50% de los pacientes muestran evidencia citológica persistente de la enfermedad después de un ciclo de terapia de inducción estándar y requieren reinducción. Las opciones de tratamiento para estos pacientes (así como para los pacientes con una recaída de la enfermedad) incluyen un segundo ciclo de dosis estándar de citarabina combinada con una antraciclina, dosis altas de citarabina sola o FLAG-IDA (fludarabina, citarabina, idarrubicina and factor estimulante de colonias), con tasas de remisión completa aproximadamente iguales de hasta el 50%. Además, los regímenes basados en mitoxantrona (en combinación con etopósido o citarabina) han mostrado lograr la remisión completa hasta en el 40-60% de los pacientes con recurrencia o con LMA refractaria. Los pacientes en remisión deben recibir terapia de consolidación para erradicar la enfermedad residual y prevenir la recaída. Las opciones disponibles para la consolidación incluyen la quimioterapia y el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Al elegir entre estas diferentes opciones, el riesgo de muerte relacionada por el tratamiento debe ponderarse contra el riesgo de fracaso o recaída del tratamiento. (28).

En Colombia, la recomendación de la GPC es que la selección del tratamiento de rescate de pacientes adultos con LMA no promielocítica, se base en la experiencia individual de cada centro y la disponibilidad de los medicamentos, los resultados en términos de respuesta, toxicidad y supervivencia son similares para los diferentes tratamientos, por lo cual no se puede recomendar un único esquema de rescate (13).

Trasplante alogénico en primera remisión de pacientes con LMA de acuerdo con el grupo de riesgo citogenético

La GPC colombiana recomienda continuar con el tratamiento de consolidación con quimioterapia para el grupo de pacientes adultos con LMA no promielocítica y riesgo citogenético favorable en primera remisión completa, al no encontrarse diferencia en la supervivencia global o libre de enfermedad comparada con otras alternativas. En pacientes con riesgo intermedio y alto recomienda consolidación con trasplante alogénico en primera remisión completa (13).

Leucemia promielocítica aguda

La leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde a un grupo distintivo de leucemia mieloide aguda que corresponde en la clasificación FAB al subtipo M3 y en la clasificación de la OMS a una LMA con anomalías citogenéticas recurrentes (13).

La LPM se caracteriza por una diátesis hemorrágica, una edad más temprana de presentación, una translocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17 y una respuesta única a los medicamentos diferenciadores, como el ácido transretinoico total (ATRA). Los pacientes con este subtipo de LMA, pueden desarrollar coagulación intravascular diseminada, que se ha atribuido tanto a la liberación de procoagulantes de los promielocitos anormales durante la lisis celular inducida por quimioterapia como a una actividad fibrinolítica excesiva (35).

Fase de inducción

Aunque la iniciación de la quimioterapia de inducción convencional (citarabina y antraciclina 7 + 3) o tretinoína da como resultado tasas de remisión completa similares (alrededor del 70%), la quimioterapia exagera la coagulopatía asociada con la enfermedad. La mortalidad durante la inducción es mayor en LPA que en otros subtipos de LMA. El riesgo de hemorragia fatal (SNC y pulmonar) se asocia con altos niveles circulantes de blastos y promielocitos, un bajo recuento de plaquetas, edad avanzada y anemia (35).

Debido a que la remisión completa se logra a través de la maduración y diferenciación de la célula leucémica, el período habitual de la aplasia de la médula y las toxicidades observadas con la quimioterapia convencional no se producen con la tretinoína. La coagulopatía asociada con LPA se revierte más rápidamente después del inicio de la terapia con tretinoína. Cuando la tretinoína se combina con quimioterapia, las tasas de remisión completa son muy altas, pero las recaídas son más comunes cuando estos fármacos se administran simultáneamente, en lugar de quimioterapia después de la tretinoína. Es así como el tratamiento actual de este subtipo incluye el uso de tretinoína en combinación con la quimioterapia con daunorrubicina-citarabina

como régimen de inducción, seguido de 2 ciclos de quimioterapia de consolidación con daunorrubicina más tretinoína (sin citarabina). Esto es seguido por la tretinoína durante un año (o hasta la recaída). Hay pruebas de que el mantenimiento con tretinoína o quimioterapia mejora la supervivencia (35).

La GPC colombiana recomienda el tratamiento de inducción para pacientes con leucemia promielocítica aguda con esquemas que incluyen ATRA más una antraciclina, o trióxido de arsénico más ATRA, por sus mayores tasas de remisión y supervivencia global y libre de enfermedad (13).

Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda en recidiva

Los pacientes que no han estado expuestos a la tretinoína durante al menos 6 a 12 meses pueden conservar la sensibilidad a la tretinoína, y esto debe considerarse para el tratamiento de la enfermedad recidivante. Los pacientes menores de 65 años de edad pueden ser considerados para trasplante de médula ósea alogénico o autólogo después de lograr una segunda remisión. El trasplante autólogo con células molecularmente negativas puede resultar en una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo (35).

El trióxido de arsénico induce remisiones completas morfológicas y moleculares en el 80% de los pacientes con LPA que han recaído después de la terapia convencional. Este agente parece inducir citodiferenciación y apoptosis en células leucémicas, sin embargo, debe utilizarse con precaución, ya que pueden producirse arritmias cardíacas, por lo cual debe realizarse un estrecho control de los electrolitos y el electrocardiograma (35).

Oportunidad en leucemias

El tiempo que transcurre para confirmar diagnóstico e iniciar tratamiento en los pacientes con cáncer y especialmente en aquellos con leucemias agudas es aquel que marca la diferencia entre la vida y la muerte. Antes del diagnóstico, los pacientes con cánceres hematológicos como las leucemias agudas, con alta frecuencia suelen tener múltiples consultas de atención primaria, debido a que los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos y pueden confundirse con otra enfermedad y direccionarse incorrectamente, lo que resulta en un retraso en el diagnóstico. Son pacientes que son menos propensos a ser remitidos con urgencia al hospital y a menudo ingresan a los servicios de salud como emergencias. Se considera que la demora en el diagnóstico aumenta las complicaciones en los pacientes leucemias agudas (7). El diagnóstico precoz de las leucemias agudas plantea, por lo tanto, desafíos difíciles para los pacientes y los médicos; los pacientes deben determinar cuándo buscar ayuda y, cuando lo hagan, los médicos deben identificar los síntomas de posibles tumores malignos y hacer derivaciones apropiadas y oportunas a la atención secundaria (7).

Un estudio realizado en el Reino Unido evidenció que alrededor de un tercio de los pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. En aquellos con síntomas, encontraron para LLA que transcurrían 32,5 días (IQR 17-64) entre los síntomas y el diagnóstico y para LMA fueron 41 días (IQR 17-85), sin embargo, desde el momento de la primera consulta al momento del diagnóstico transcurrieron 12,5 días para LLA (IQR 3-32) y 10 días (IQR 5-32) para LMA, tiempos menores frente a otros tipos de cáncer hematológicos del estudio como linfoma o mieloma pero aun así considerados prolongados debido a la gravedad que reviste la enfermedad (7).

Remisión

La remisión en cáncer hace referencia al estado del paciente al final de la inducción, evalúa la respuesta a la terapia (definida como remisión completa a la inducción).

En LLA, a pesar de una alta tasa de respuesta a la quimioterapia de inducción, solo el 30-40% de los pacientes adultos logrará la remisión a largo plazo (19).

En LMA aproximadamente el 70-80% de los pacientes menores de 60 años logran remisión completa (RC) mientras que, en los pacientes mayores de 60 años, el 40-50% de las personas con buen estado general logran RC, con tasas de curación inferiores al 10% (13). Un estudio realizado en 2011 con 1057 pacientes con LMA menores de 65 años estimó tasas de RC de 78% (36). La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es el tipo de LMA con mayor probabilidad de curación, un estudio realizado en Tunicia en 2011, reportó remisión completa a la inducción en el 86% de los pacientes tratados (37).

Supervivencia

De acuerdo con los datos reportados en la GPC colombiana de leucemias, para LMA en los pacientes menores de 60 años la supervivencia global es del 40-50% a 5 años; en los mayores de 60 años la mediana de supervivencia es inferior a un año. En LLA en adultos la supervivencia a cinco años es de 30% (13). Específicamente en pacientes con LPA se ha reportado supervivencia a 5 años del 78% (37).

LLA Y LMA REPORTADAS A LA CAC

Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

La LLA se define como una neoplasia clonal maligna de las células B y T progenitoras que provoca falla medular y pancitopenia debido al remplazo de las células normales de la médula ósea por células tumorales; es un tipo de neoplasia que puede ocasionar rápidamente la muerte del individuo, usualmente vinculada a hemorragias e infecciones, por lo cual requiere de un oportuno inicio de tratamiento (13). Las LLA de alto riesgo se caracterizan por una pobre respuesta al tratamiento, una corta duración de la remisión, una mala supervivencia con quimioterapia convencional y un alto costo relacionado con la enfermedad. La forma más común de LLA de alto riesgo en adultos es el cromosoma de Filadelfia positivo (Ph +) (8).

En Colombia según los datos de la situación del cáncer 2016, la LLA ocupa dentro del reporte el vigésimo primer lugar en prevalencia en la población de pacientes con cáncer y es el cuarto tumor hematológico maligno en la población de 18 o más años de edad. Los grupos etarios más afectados son los más jóvenes, concentrándose especialmente entre los 18 y los 29 años de edad.

Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Es el tipo de leucemia aguda más común entre los adultos, particularmente en los individuos mayores de 60 años; es una neoplasia hematológica heterogénea caracterizada por la proliferación y diferenciación anormal de células mieloides clonales inmaduras (38). El pronóstico y la respuesta a tratamiento de los pacientes con LMA es variable, basado en características clínicas tales como la edad del paciente, el estado de físico y las comorbilidades, así como las características genéticas específicas de la leucemia incluyendo la citogenética y la clasificación molecular (39).

Es la más común de las leucemias agudas en adultos en Estados Unidos, donde la media de edad de los pacientes es de 67 años, sin embargo, afecta a todos los grupos de edad (40). En Colombia de acuerdo con los resultados de la situación del cáncer 2016, la LMA es uno de los tipos de cáncer menos frecuentes, ocupa el vigésimo quinto lugar dentro del listado del registro, sin embargo, en población adulta es la tercera neoplasia hematológica más frecuente por encima de la leucemia linfoide aguda.

Morbimortalidad

Leucemia Linfoide Aguda

La morbimortalidad del LLA en adultos en los dos periodos de análisis presentó un aumento en la prevalencia, mientras la PCNR y la mortalidad permanecieron estables, encontrando que la mortalidad supera la incidencia para ambos periodos (ver figura 3), como ocurre en LMA; esto podría reflejar la alta agresividad del tumor, por otro lado, permite hacer un llamado de atención a los actores del sistema de salud para analizar y tomar medidas acerca de este fenómeno.

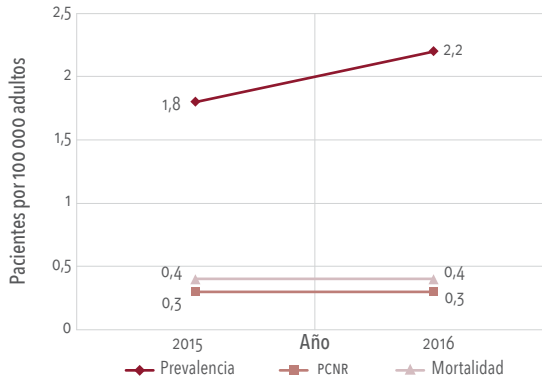


Figura 3. Morbimortalidad de LLA periodo 2015-2016

Leucemia Mieloide Aguda

De acuerdo con la información de la situación del cáncer 2015 y 2016 sobre población atendida en el SGSSS; la morbimortalidad del LMA en adultos en los dos periodos de análisis presenta un aumento en las tres medidas: prevalencia, proporción de casos nuevos reportados (PCNR) y mortalidad. Los datos de mortalidad son superiores a los de PCNR en ambos periodos (ver figura 4), dada la alta letalidad que tiene la enfermedad y posiblemente por un bajo registro en la información de casos nuevos.

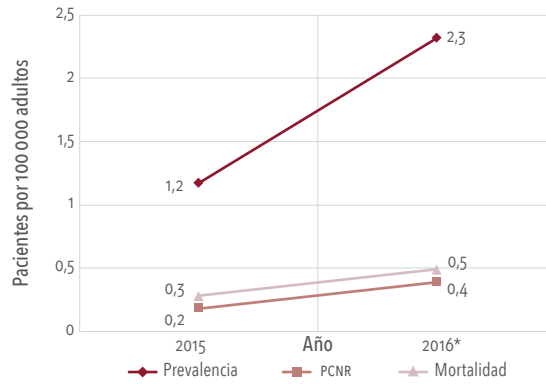


Figura 4. Morbimortalidad de LMA periodo 2015-2016

INDICADORES MÍNIMOS A TENER EN CUENTA

A continuación, se presentan los indicadores prioritizados en LMA y LLA, fueron clasificados en indicadores administrativos, clínicos y de calidad dentro del grupo de indicadores de proceso; el siguiente grupo de indicadores comprende indicadores de supervivencia y la tasa de remisión como indicadores de resultado.

Estos indicadores son transversales en las dos enfermedades, sin embargo, la medición se realizará por patología (ver figura 5).

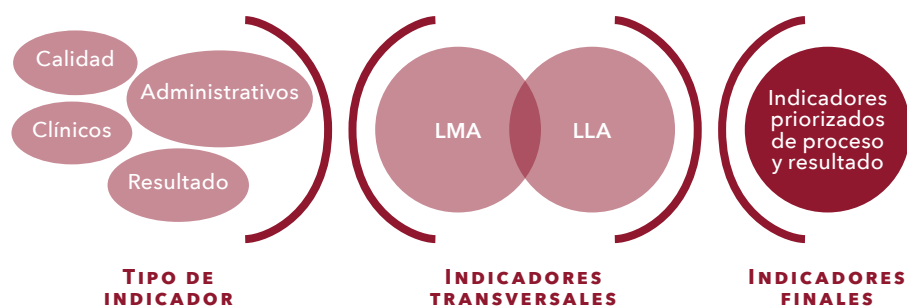


Figura 5. Clasificación de los indicadores

INDICADORES DE PROCESO

Administrativos

1. Oportunidad de remisión a diagnóstico

Objetivo	Medir la gestión de las entidades para la obtención oportuna del diagnóstico desde la remisión por sospecha.
Definiciones y conceptos	<p>La relación entre el cuidado de la salud y la protección de la oportunidad sugiere un principio adecuado para la regulación de la justicia y el diseño de los sistemas de salud, siendo en principio un factor protector de la oportunidad. Cualquier teoría de la justicia que soporte y asegure una oportunidad equitativa será extensiva y entendida como cuidado de la salud (41,42).</p> <p>La oportunidad en términos de tiempo para acceder a los servicios de salud debe ser garantizada para los individuos, especialmente en patologías que son altamente letales y que afectan la supervivencia, la calidad de vida, la economía y el funcionamiento óptimo del individuo en la sociedad (11).</p> <p>El tiempo para el diagnóstico puede prolongarse inaceptablemente en estas enfermedades que necesitan intervenciones de manera inmediata dado su aumento progresivo; por lo cual un mayor tiempo para obtener el diagnóstico, empeora el pronóstico de la enfermedad (7,8).</p> <p>Fecha de remisión: fecha de solicitud de interconsulta con especialista / fecha de ingreso a urgencias por síntomas donde se realiza sospecha de la patología *Fecha de diagnóstico: fecha de reporte de citometría de flujo</p>
Método de medición	Sumatoria del número de días entre las dos variables dividido en el número de pacientes diagnosticados
Unidad de medida	Promedio del número de días
Fórmula	$\sum \frac{\text{Días transcurridos}}{\text{Número de pacientes diagnosticados}}$
VARIABLES	1. Fecha de remisión 2. Fecha de diagnóstico
Limitaciones del indicador	No puede ser medido en pacientes diagnosticados sin datos validos de fecha, no es posible medir la oportunidad desde el inicio de los síntomas.
Fuente de datos	Variable 18 o Variable 24 instructivo de reporte Variable 19 instructivo de reporte

Desagregación temática	Puede ser calculado por grupo de edad, EAPB, ET, EOC y régimen de aseguramiento					
Línea de base año 2016	Obs	Mediana	Rango IQ	Media	IC	Min - Max
	LLA: 65	30	9 - 47	42,8	28,7 - 57,0	1 - 351
	LMA: 69	29	7 - 49	70,6	33,7 - 107,5	1 - 684
Estándar	5 días					
Puntos de corte	● <= 5 días ● >5 días					
Población	Incidentes					
Observaciones	Aplica para LMA y LLA Estándar definido en consenso con expertos clínicos					
*Revisar definiciones						

2. Oportunidad de diagnóstico a tratamiento

Objetivos	Medir la gestión de las entidades para la obtención oportuna del tratamiento desde el diagnóstico.
Definiciones y conceptos	La medición de un fragmento de tiempo permite a las entidades identificar en qué momento se presentan los retrasos en la atención para gestionar dichas falencias (12). Las leucemias agudas son consideradas emergencias oncológicas; un análisis de 653 pacientes menores de 60 años evidencio una menor supervivencia y menores tasas de remisión en pacientes cuyo inicio de tratamiento fue superior a 5 días (44).
Método de medición	Sumatoria del número de días entre las dos variables dividido en el número de pacientes diagnosticados
Unidad de medida	Promedio del número de días
Fórmula	$\sum \frac{\text{Días transcurridos}}{\text{Número de pacientes diagnosticados}}$
VARIABLES	1. Fecha de diagnóstico 2. Fecha de primer tratamiento oncológico recibido
Limitaciones del indicador	No puede ser medido en los pacientes diagnosticados sin datos validos de fecha
Fuente de datos	Variable 18 o Variable 24 instructivo de reporte Variable 49 instructivo de reporte
Desagregación temática	Puede ser calculado por grupo de edad, EAPB, ET, EOC y régimen de aseguramiento

Línea de base año 2016	Obs	Mediana	Rango IQ	Media	IC	Min - Max
LLA	70	16	5 - 39	39	24,7 - 53,3	0 - 297
LMA	64	20,5	6 - 50	47	30,8 - 62,2	0 - 299
Estándar	5 días					
Puntos de corte	<ul style="list-style-type: none"> ● ≤ 5 días ● >5 días 					
Observaciones	Aplica para LMA y LLA					
Población	Incidentes					

3. Oportunidad de trasplante

Objetivos	Medir la gestión de las entidades para la obtención oportuna del trasplante.
Definiciones y conceptos	<p>Varios estudios han evidenciado que la mejor estrategia de consolidación es el trasplante, encontrando mayor supervivencia y respuesta de remisión completa en aquellos pacientes que se realiza después de la primera remisión completa a la inducción (45). En Colombia del total de pacientes trasplantados con células hematopoyéticas solamente el 1,4% corresponde a pacientes con leucemias agudas (46).</p> <p>De acuerdo con los expertos clínicos, en ocasiones la demora en la llegada del paciente al trasplante desde su indicación puede ser muy prolongada; al punto que el paciente ya no es trasplantable.</p>
Método de medición	Sumatoria del número de días sobre el número de pacientes con indicación de trasplante
Unidad de medida	Promedio del número de días
Fórmula	$\frac{\sum \text{Días transcurridos}}{\text{Número de pacientes trasplantados}}$
VARIABLES	<p>Fecha de remisión a trasplante</p> <p>Variable 109: fecha de trasplante</p>
Limitaciones del indicador	Las variables requeridas para su medición no se encuentran en la estructura de reporte actual.
Fuente de datos	<p>Historia clínica del médico tratante donde se realiza la remisión a trasplante</p> <p>Historia clínica de grupo de trasplante: fecha de trasplante</p>
Desagregación temática	Puede ser calculado por grupo de edad, EAPB, ET, EOC y régimen de aseguramiento

Línea de base año 2016	No se puede determinar con la información disponible
Estándar	De acuerdo con los resultados que se determinen a nivel nacional
Puntos de corte	Se define cada año y se ajusta de acuerdo al resultado país.
Población	Incidentes, prevalentes a partir del año 2019.
Observaciones	Aplica para LMA y LLA Dado que la gestión realizada por las entidades cubre una de las acciones que implica el tiempo para el trasplante, la semaforización que se realice tendrá en cuenta este cubrimiento.

Clínicos

4. Proporción de pacientes con estudios morfológicos, inmunotipificación y estudios genéticos

Objetivos	Medir la proporción de pacientes que obtienen un diagnóstico completo
Definiciones y conceptos	Como punto de buena práctica: para confirmar el diagnóstico y clasificar la enfermedad se deben realizar los siguientes estudios: 1. Frotis de sangre periférica 2. Aspirado y biopsia de médula ósea para realizar estudios morfológicos; clasificación inmunológica por citometría de flujo y citogenética convencional (13).
Método de medición	Proporción
Unidad de medida	Porcentaje
Fórmulas	$\frac{\text{Número de pacientes con estudios completos de diagnóstico}}{\text{Total de pacientes diagnosticados con LMA}} \times 100$ $\frac{\text{Número de pacientes con estudios completos de diagnóstico}}{\text{Total de pacientes diagnosticados con LLA}} \times 100$
Variables	Captura de variable de pacientes con estudios morfológicos, inmunotipificación y estudios genéticos. Pacientes diagnosticados en el periodo
Limitaciones del indicador	Las variables requeridas para su medición no se encuentran en la estructura de reporte actual.
Fuente de datos	Estructura de reporte Historia clínica y soportes de estudios

Desagregación temática	Puede ser calculado por grupo de edad, EAPB, ET, EOC, régimen de aseguramiento e IPS	
Línea de base año 2016	No se puede determinar con la información disponible	
Estándar	Primer año 70%	
	A partir del segundo año 80%	
Puntos de corte	Primer año	● $\geq 70\%$
		● $< 70 - > 60\%$
		● $\leq 60\%$
	Segundo año	● $\geq 80\%$
		● $< 80 - > 70\%$
		● $\leq 70\%$
Población	Incidentes, prevalentes a partir del año 2019	
Observaciones	Aplica para LMA y LLA	

5. Proporción de pacientes a quienes se les realizaron pruebas moleculares (FISH o PCR)

Objetivos	Medir la proporción de los pacientes con pruebas moleculares para la clasificación del riesgo
Definiciones y conceptos	Se recomienda la realización de pruebas moleculares (PCR, FISH) * para identificar las mutaciones de FLT3 (ITD o TKD) **, NPM1, CEBPA y MLL en los pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda y cariotipo normal porque permite clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo e identificar aquellos que se benefician de las estrategias de tratamiento más intensivas como el trasplante alogénico. Con una recomendación fuerte a favor, se sugiere la realización de citogenética convencional y de pruebas moleculares para la detección de anomalías citogenéticas de alto riesgo (en particular t(9;22); t(1;19) y t(4;11)), en pacientes adultos con LLA, ya que son técnicas complementarias que permiten la identificación y clasificación en diferentes grupos de riesgo y en algunos casos (como en los pacientes con t(9;22)), una selección apropiada del tratamiento (13).
Método de medición	Proporción
Unidad de medida	Porcentaje
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con pruebas moleculares}}{\text{Número de pacientes diagnosticados en el periodo}} \times 100$

VARIABLES	Captura de variables prueba FISH o PCR Pacientes diagnosticados en el periodo de observación												
LIMITACIONES DEL INDICADOR	Las variables requeridas para su medición no se encuentran en la estructura de reporte actual.												
FUENTE DE DATOS	Estructura de reporte Historia clínica Soporte de resultado de pruebas												
DESAGREGACIÓN TEMÁTICA	Puede ser calculado por grupo de edad, EAPB, ET, EOC, régimen de aseguramiento e IPS												
LÍNEA DE BASE AÑO 2016	No se puede determinar con la información disponible												
ESTÁNDAR	Primer año 70% A partir del segundo año												
PUNTOS DE CORTE	<table border="0"> <tr> <td>Primer año</td> <td>● $\geq 70\%$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>● $< 70 - > 60\%$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>● $\leq 60\%$</td> </tr> <tr> <td>Segundo año</td> <td>● $\geq 90\%$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>● $< 90 - > 80\%$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>● $\leq 80\%$</td> </tr> </table>	Primer año	● $\geq 70\%$		● $< 70 - > 60\%$		● $\leq 60\%$	Segundo año	● $\geq 90\%$		● $< 90 - > 80\%$		● $\leq 80\%$
Primer año	● $\geq 70\%$												
	● $< 70 - > 60\%$												
	● $\leq 60\%$												
Segundo año	● $\geq 90\%$												
	● $< 90 - > 80\%$												
	● $\leq 80\%$												
POBLACIÓN	Incidentes, prevalentes a partir del año 2019												
OBSERVACIONES	Aplica para LLA y LMA												

6. Proporción de pacientes con clasificación del riesgo

OBJETIVOS	Medir la proporción de los pacientes que obtienen diagnóstico completo
DEFINICIONES Y CONCEPTOS	Cerca del 50% de los pacientes no tienen clasificación de riesgo (Datos CAC 2016). La clasificación del riesgo determina el pronóstico y conducta terapéutica (13).
MÉTODO DE MEDICIÓN	Proporción
UNIDAD DE MEDIDA	Porcentaje
FÓRMULA	$\frac{\text{Número de pacientes con clasificación de riesgo}}{\text{Número de pacientes diagnosticados en el periodo}} \times 100$

Variables	Variable 38 clasificación del riesgo Pacientes diagnosticados en el periodo de observación	
Limitaciones del indicador	La medición del indicador no garantiza la calidad del tipo de clasificación que realice el profesional tratante o el tiempo para realización de las pruebas.	
Fuente de datos	Estructura de reporte	
Desagregación temática	Puede ser calculado por grupo de edad, EAPB, ET, EOC, régimen de aseguramiento e IPS	
Línea de base año 2016	LLA 62% IC [57,1 - 67,2]	LMA 40,2% CI [32,7 - 48,3]
Estándar	Primer año acorde con la línea de base país A partir del segundo año 90%	
Puntos de corte LLA	Primer año	● $\geq 67,2\%$
		● $\geq 57 - < 67,2\%$
		● $< 57\%$
	Segundo año	● $\geq 90\%$
		● $< 90 - > 80\%$
		● $\leq 80\%$
Puntos de corte LMA	Primer año	● $\geq 48,3\%$
		● $< 48,3 - \geq 32,7\%$
		● $< 32,7\%$
	Segundo año	● $\geq 90\%$
		● $< 90 - > 80\%$
		● $\leq 80\%$
Población	Incidentes, prevalentes a partir del año 2019	
Observaciones	Aplica para LMA y LLA	

Calidad

7. Calidad del reporte de la biopsia de médula ósea

Objetivos	Medir la proporción de reportes de biopsia de médula ósea de calidad en el país
-----------	---

Definiciones y conceptos	<p>Reporte completo de biopsia de médula ósea para identificar cambios morfológicos: celularidad, descripción morfológica de las tres líneas celulares, descripción de la proporción de blastos encontrados en el estudio (47).</p> <p>Un informe de baja calidad duplica los costos en el sistema de salud por repetición del examen, afecta la calidad de vida del paciente que debe ser sometido nuevamente al examen; aumenta el tiempo para la obtención de un diagnóstico completo y no es de utilidad para el profesional tratante (expertos clínicos).</p>	
Método de medición	Proporción	
Unidad de medida	Porcentaje	
Fórmula	$\frac{\text{Número de reportes de biopsia de médula ósea de calidad}}{\text{Número de pacientes sometidos a biopsia de médula ósea}} \times 100$	
Variables	<p>Variable 1: captura de variable de verificación de calidad de la biopsia, un reporte de biopsia de médula ósea de calidad debe contener:</p> <p>Información clínica, Descripción macroscópica: características de la muestra, celularidad, Comportamiento hematopoyético: Descripción de las tres líneas celulares, Comportamiento estromal, Interpretación.</p> <p>Variable 2: pacientes sometidos a biopsia de médula ósea</p>	
Limitaciones del indicador	Las variables requeridas para su medición no se encuentran en la estructura de reporte actual.	
Fuente de datos	Historia clínica Soporte de reporte de biopsia de médula ósea	
Desagregación temática	Puede ser calculado por grupo de edad, EAPB, ET, EOC, régimen de aseguramiento e IPS	
Línea de base año 2016	No se puede determinar con la información disponible	
Estándar	Primer año acorde a la línea de base que se determine para el país A partir del segundo año 90%	
Puntos de corte	Primer año	De acuerdo con la línea de base país
	Segundo año	<ul style="list-style-type: none"> ● >=90% ● <90 - >80% ● <=80%
Observaciones	Aplica para LMA y LLA	

INDICADORES DE RESULTADO

8. Proporción de consolidación

Objetivos	Medir la proporción de pacientes que lograron consolidación con trasplante alogénico
Definiciones y conceptos	Se recomienda consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio ó alto (13).
Método de medición	Proporción
Unidad de medida	Porcentaje
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes sometidos a trasplante alogénico}}{\text{Número de pacientes en primera remisión completa de la enfermedad con indicación de trasplante}} \times 100$
VARIABLES	Variable 107 estructura de reporte Captura de variable. Pacientes menores de 60 años en primera remisión completa de la enfermedad remitidos a trasplante
Limitaciones del indicador	Las variables requeridas para su medición no se encuentran en la estructura de reporte actual.
Fuente de datos	Historia clínica del médico tratante donde remite a trasplante
Desagregación temática	Puede ser calculado por grupo de edad, EAPB, ET, EOC, régimen de aseguramiento e IPS
Línea de base año 2016	No se puede determinar con la información disponible
Estándar	Primer año acorde con la línea de base país
Puntos de corte	Acorde con la línea de base país
Observaciones	Aplica para LMA y LLA Incrementa de manera anual de acuerdo a la línea de base del país

9. Tasas de remisión

Objetivos	Medir la proporción de pacientes en primera remisión completa a la inducción
Definiciones y conceptos	Hace referencia al estado del paciente al final de la inducción. La remisión evalúa la respuesta a la terapia (definida como remisión completa a la inducción). Dado que la respuesta es diferente en cada grupo diagnóstico, el indicador será medido por cada diagnóstico.
Método de medición	Proporción
Unidad de medida	Porcentaje
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes en remisión completa a la inducción}}{\text{Total de pacientes diagnosticados con LLA}} \times 100$ $\frac{\text{Número de pacientes en remisión completa a la inducción}}{\text{Total de pacientes diagnosticados con LMA}} \times 100$ $\frac{\text{Número de pacientes en remisión completa a la inducción}}{\text{Total de pacientes diagnosticados con LPA}} \times 100$
VARIABLES	Variable 17 nombre de la neoplasia Variable adicional remisión completa a la inducción
Limitaciones del indicador	En la información del año 2016 no se había especificado el criterio de remisión completa
Fuente de datos	Estructura de reporte Historia clínica del profesional que realiza la atención.
Desagregación temática	Puede ser calculado por grupo de edad, EAPB, ET, EOC, régimen de aseguramiento e IPS
Línea de base año 2016	No se puede determinar con la información disponible
Estándar	De acuerdo al resultado país
Puntos de corte LLA	Acorde al resultado país
Puntos de corte LMA Promielocítica	Acorde al resultado país

Puntos de corte LMA No Promielocítica	De acuerdo con el resultado país
Población	Incidentes (excluye pacientes con diagnóstico menor a 8 semanas antes de la fecha de corte del periodo de medición).
Observaciones	El indicador es medido para cada grupo de enfermedad: LLA, LMA promielocítica y no promielocítica. Discriminar por grupo de edad a los menores y mayores de 60 años. Incrementa de manera anual de acuerdo a la línea de base del país.

10. Supervivencia relativa

Objetivos	Medir la fracción de pacientes vivos, tiempo después de un tratamiento
Definiciones y conceptos	La supervivencia relativa es el método más utilizado en el cálculo de la supervivencia de los pacientes diagnosticados con cáncer (48). Estudios realizados a nivel poblacional en Estados Unidos y Alemania han mostrado una supervivencia relativa a 5 años de 35,5 y 43,4 respectivamente en pacientes adultos con LLA (49). Otros estudios han demostrado diferencias en supervivencia en LLA y LMA entre diferentes grupos raciales (50). Medición de supervivencia a 5 años.
Método de medición	Supervivencia observada: método actuarial Supervivencia esperada: método Hakulinen
Unidad de medida	Porcentaje
Fórmula	$\frac{\text{Supervivencia observada}}{\text{Supervivencia esperada}}$
VARIABLES	VARIABLES mortalidad y fecha de diagnóstico en estructura de reporte
Limitaciones del indicador	Las variables requeridas para su medición no se encuentran en la estructura de reporte actual.
Fuente de datos	Estructura de reporte Cruce base de datos mortalidad RUAF y DANE
Desagregación temática	Puede ser calculado por grupo de edad y sexo a nivel departamento y entidades aseguradoras
Línea de base año	La cohorte para seguimiento inicia con el reporte de 2016
Estándar	De acuerdo con los resultados que se determinen para el país
Puntos de corte LLA	De acuerdo con el resultado país

Puntos de corte LMA promielocítica	De acuerdo con el resultado país
Puntos de corte LMA No promielocítica	De acuerdo con el resultado país
Observaciones	El indicador es medido para cada grupo de enfermedad: LLA, LMA promielocítica y no promielocítica. Incrementa de manera anual de acuerdo con la línea de base del país

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS | Cáncer [En línea]. Who. World Health Organization; 2016 [cited 2016 Sep 26]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>
2. Gómez R. Alexánder. Marco conceptual y legal sobre la gestión del riesgo en Colombia [En línea]. Ministerio de Salud y Protección Social ; 2014 [cited 2016 Sep 26]. p. 11. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/SSA/Articulo_1.pdf
3. OECD Reviews of Health Systems: Colombia 2016 [En línea]. OECD Publishing; 2015 [cited 2017 Jul 13]. (OECD Reviews of Health Systems). Disponible en: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/oecd-reviews-of-health-systems-colombia-2015_9789264248908-en
4. Valencia O, Lopes G, Sánchez P, Acuña L, Uribe D, González J. Incidence and Prevalence of Cancer in Colombia: The Methodology Used Matters. J Glob Oncol [En línea]. 2017 Jul 6 [cited 2017 Jul 10];JGO.17.00008. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.17.00008>
5. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto Nacional de Cancerología E. Plan Decenal para el control del cáncer Colombia, 2012-2021 [En línea]. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social. MSPS; 2012 [cited 2016 Aug 23]. 124 p. Disponible en: http://www.iccp-portal.org/sites/default/files/plans/Plan-Decenal_ControlCancer_2012-2021.pdf
6. CONTROL DEL CÁNCER, ACCESO Y DESIGUALDAD EN AMÉRICA LATINA Una historia de luces y sombras. [cited 2017 Jul 13]; Disponible en: https://www.eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/images/Cancer_control_access_and_inequality_in_Latin_America_SPANISH.pdf
7. Howell DA, Smith AG, Jack A, Patmore R, Macleod U, Mironska E, et al. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. BMC Hematol [En línea]. 2013;13(1):9. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4176985&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. [cited 2017 Jul 13]; Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/120/10/1993.full.pdf>

9. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, Lacalle JR, Lázaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual Library of Congress Cataloging-in-Publication Data. 2001 [cited 2016 Aug 22]; Disponible en: <http://www.rand.org>
10. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. . Manual de Procesos Participativos. Bogotá D.C.; 2014.
11. Díaz M, Peña E, Mejía A FI. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS [En línea]. 2014. 1-64 p. Disponible en: http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual EyS web_30 sep.pdf
12. Cuenta de Alto Costo C. CONSENSO BASADO EN EVIDENCIA INDICADORES DE GESTIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO Y CÁNCER DE COLON Y RECTO [En línea]. Cuenta de Alto Costo; 2017 [cited 2017 Feb 16]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/CAC_CO_2017_02_15_LIBRO_CONSENSO_CANCERCOLONRECTO_PDF_V_o_A8.pdf
13. Ministerio de Salud y Protección, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-ESE. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. 2014. 1-1081 p. Documento en prensa
14. American Cancer Society. How Is Acute Myeloid Leukemia Diagnosed? [En línea]. 2014. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>
15. American Cancer Society. What Is Acute Lymphocytic Leukemia? [En línea]. 2014. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html>
16. American Cancer Society. What Are the Risk Factors for Acute Lymphocytic Leukemia? [En línea]. 2014. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
17. Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Concepts and Strategies. Cancer Am Cancer Soc. 2010;116(5):1165-76.
18. Swerdlow S H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissu. WHO Classif tumours Haematop lymphoid tissues Fourth Ed ed Lyon Fr Int Agency Res Cancer. 2008;

19. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* [En línea]. 2017;7(6):e577. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bcj.2017.53>
20. Sánchez M, Osnaya ML, Rosas JV. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Interna México* [En línea]. 2007;23(1):26-33. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2007/mim071e.pdf>
21. NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia. 2012; Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
22. American Cancer Society. Treating Acute Lymphocytic Leukemia [En línea]. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/treating.html>
23. National Cancer Institute. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. 2017; Disponible en: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq#section/_69
24. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/. *Blood*. 2008;111(4):1827-33.
25. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C, Fietkau R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted. 2014;120(9):1868-76.
26. Wang ML, Bailey NG. Acute Myeloid Leukemia Genetics Risk Stratification and Implications for Therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:1215-23.
27. American Cancer Society. What Are the Key Statistics About Acute Myeloid Leukemia? [En línea]. 2014. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>
28. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. "Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update." *Blood Cancer J* [En línea]. 2016;6(7):e441. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bcj.2016.50> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367478>
29. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol*. 2003/03/29. 2003;21(7):1195-204.

30. American Cancer Society. Leukemia–Acute Myeloid (Myelogenous). <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003110-pdf.pdf>: American Cancer Society; 2014.
31. Byrd JC, Mro 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;100(13):4325–36.
32. Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2014;93(8):1279–86.
33. Cancer Treatment Centers of America. Leukemia Stages: Acute myelogenous leukemia stages [En línea]. Disponible en: <http://www.cancercenter.com/leukemia/stages/tab/acute-myelogenous-leukemia/>
34. Döhner H, Estey EHE, Amadori S, Appelbaum FRFR, Büchner T, Burnett AK a. K, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* [En línea]. 2010;115(3):453–74. Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/115/3/453.short%5Cnhttp://www.bloodjournal.org/content/115/3/453.abstract>
35. Robinson S. Leukemia in Adults Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Care Nov Scotia*. 2005;
36. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2358–65.
37. Jeddi R, Ghédira H, Amor R Ben, Abdennebi Y Ben, Karima K, Mohamed Z, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA based regimen. Update of a Tunisian single center study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1).
38. Redaelli A, Botteman MF, Stephens JM, Brandt S, Pashos CL. Economic burden of acute myeloid leukemia: A literature review. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(3):237–47.
39. DiNardo CD, Cortes JE. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *ASH Educ Progr B* [En línea]. 2016;2016(1):348–55. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2016/1/348.abstract>

40. American Cancer Society. What Are the Key Statistics About Acute Myeloid Leukemia? [En línea]. 2014. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>
41. Daniels N. Justice, Health, and Health Care. *J Chem Inf Model*. 2013;53:1689-99.
42. Pellegrino ED, Thomasma DC. *Virtues in Medical Practice*. Oxford University Press, USA; 1993. 220 p.
43. Rid A. Just health: meeting health needs fairly. *Bull World Health Organ* [En línea]. 2008 Aug 1 [cited 2016 Dec 26];86(8):653-653. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/8/08-054601.pdf>
44. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger , but not older , acute myeloid leukemia patients. *Survival (Lond)*. 2009;113(1):28-36.
45. Hill BT, Copelan EA. Acute Myeloid Leukemia: When to Transplant in First Complete Remission. *Curr Hematol Malig Rep* [En línea]. 2010 Apr 27 [cited 2017 Jul 19];5(2):101-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11899-010-0042-1>
46. 46. Instituto Nacional de Salud. Informe Anual Red de Donación y Trasplantes. 2015;138. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe Red Donación y Trasplantes 2014 v04.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe%20Red%20Donaci%C3%B3n%20y%20Trasplantes%2014%20v04.pdf)
47. Ellis DW. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Hematopoietic Neoplasms Involving the Bone Marrow. 2012;(June).
48. Cleries R, Ribes J, Moreno V, Esteban L, Pareja L, Galvez J, et al. Cálculo de la supervivencia relativa. Comparación de métodos de estimación de la supervivencia esperada. *Gac Sanit*. 2006;20(4):325-31.
49. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Katalinic A, Barnes B, Rensing M, et al. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLoS One*. 2014;9(1).
50. Pulte D, Redanie MT, Jansen L, Brenner H, Jeffreys M. Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: Overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups. *Haematologica*. 2013;98(2):222-9.



Este libro fue realizado en caracteres
Avenir Next en el mes de febrero de 2018
Bogotá, D. C., Colombia



CUENTA DE ALTO COSTO

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Ministerio de Salud y Protección Social
Ministerio de Hacienda y Crédito Público



Libertad y Orden