



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA

EFICACIA DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ESTABLECIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS DEL ADULTO MAYOR EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. MARIA PAULA GALINDO LOPEZ

TUTORES DE TESIS:
DR. CHRISTIAN RAMOS PEÑAFIEL
Jefe de Hospitalización del Servicio de Hematología
Hospital General de México
DR. ANTONIO GONZALEZ CHAVEZ
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital General de México
Jefe del Curso de Posgrado de Medicina interna

MÉXICO, D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SERVICIO MEDICINA INTERNA

TESIS

EFICACIA DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ESTABLECIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS DEL ADULTO MAYOR EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

Dra. María Paula Galindo López

Residente Cuarto Año
Medicina Interna
Hospital General de México

Dr. Christan Ramos Peñaíel

Jefe de Hospitalización Servicio de Hematología
Hospital General de México

Dr. Antonio González Chávez

Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital General de México
Jefe del Curso de Posgrado de Medicina interna

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por apoyarme en cada paso y en cada triunfo de mi vida. A mi mamá quien siempre ha guiado mi camino, ayudándome en los momentos más difíciles de manera incondicional, siempre teniendo una palabra de apoyo sin importar que. A ella que me ha acompañado a lo largo de mi formación profesional le debo no solo la vida sino cada uno de los títulos que he recibido a lo largo de mi carrera, te dedico este y todos los que vienen, hoy y siempre serás mi soporte y mi guía, porque cuando crezca quiero ser como tu. A mi papá por siempre estar pendiente de mí y nunca dejar de creer en lo que soy capaz.

A mi tía Gloria Helena por tener la paciencia de revisarme cada vez que tenía un problema con la tesis, y por ser mi madre sustituta.

A mi esposo por estar a mi lado durante estos 4 años apoyándome en cada instante de la especialización sin ti a mi lado no hubiera sido posible. Tu eres la sonrisa con la que me levanto cada día.

Finalmente a los Doctores Christian Ramos Peñafiel y Antonio González Chávez por ayudar en la realización de esta tesis.

	Página
Resumen estructurado.....	5
Antecedentes.....	6
Planteamiento del problema.....	11
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	15
Metodología.....	16
Resultados.....	19
Discusión	25
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	30

Planteamiento del problema: A pesar que la media de edad de presentación de Leucemias Agudas en los adultos es por encima de los 60 años, existen en general pocas estrategias eficaces para su manejo. Diversos ensayos han utilizado regímenes intensivos o fraccionados de quimioterapia, desafortunadamente sin éxito, ya que las diversas comorbilidades asociadas a la edad muestran una influencia significativa en el mal pronóstico de estos pacientes.

Objetivo. Determinar si existe diferencia en cuanto a la eficacia terapéutica, esta establecida por la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, acorde con las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas en pacientes portadores de leucemias agudas mayores de 50 años atendidos en el Departamento de Hematología desde Enero del 1998 hasta Octubre del 2013.

Hipótesis. Sin importar el tratamiento que reciban (Intensivo vs. Estándar) los pacientes mayores de 50 años en el Departamento de Hematología la supervivencia global y libre de enfermedad será la misma.

Metodología. Diseño: Estudio retrospectivo, observacional, prolectivo realizando la revisión de registros médicos desde Enero de 1998 hasta Octubre del 2013 Período: 1998- 2013 Sujetos: Se consideraron a todos los pacientes mayores de 50 años que hayan sido ingresados al servicio de Hematología y que se les considero candidatos a algún tipo de terapia. Se excluyeron a aquellos que hayan solicitado su egreso voluntario o que contaran con una expectativa de vida menor de 72hrs. Recursos: Todos los recursos se encuentran disponibles en la Institución. Estadística: Para la prueba de contraste de hipótesis de las variables dicotómicas se utilizaron el test chi-cuadrado (tratamiento versus status). Para la función de supervivencia se utilizó el test de Kaplan Meyer (logRank), estimando la supervivencia en meses y el análisis de regresión de Cox. Significancia estadística: Prefijada en $p < 0.05$ a un intervalo de confianza del 95%. Ética: El proyecto se somete a los Comités de Ética e Investigación del HGM. Bioseguridad: No aplica.

Palabras clave. Quimioterapia, hematología, Leucemia, México.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como mieloides todas las células que corresponden a la serie granulocítica (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos/macrófagos, mastocitos, megacariocitos, eritrocitos, y linfoides a los linfocitos B, T y natural killer, teniendo claro esto se diagnostica entonces leucemia aguda como aquella que tiene más de 20% de blastos en el aspirado de médula ósea o extendido de sangre periférica al momento del diagnóstico. Este conteo se debe hacer a partir de 200 leucocitos en el extendido de sangre periférica y 500 células nucleadas en el aspirado de médula ósea utilizando la tinción de Wright-Giemsa o por medio de citometría de flujo.^{1, 2}

La Leucemia mieloide aguda (LMA) se presenta en todas las edades, pero es principalmente una enfermedad de los ancianos, con una edad media de 69 años. En el Registro Sueco de leucemia aguda, el 68% de los pacientes diagnosticados con LMA desde 1973 tenían más de 60 años de edad y entre 1997 y 2005, el 75% tenían 60 años o más (FIG 1). El pronóstico empeora cada década a partir de los 30 años, siendo esto demostrado por el grupo cooperativo alemán en su informe de la leucemia mieloide aguda donde se incluyeron a pacientes de 16 a 85 años de edad ingresados en dos ensayos consecutivos en 1992 y 1999, sin límite superior de edad que tenían LMA, realizando un análisis multivariado de factores pronósticos, siendo la edad mayor de 60 años un factor estadísticamente significativo de mal pronóstico para la remisión completa, supervivencia, duración de la remisión y recaída.³

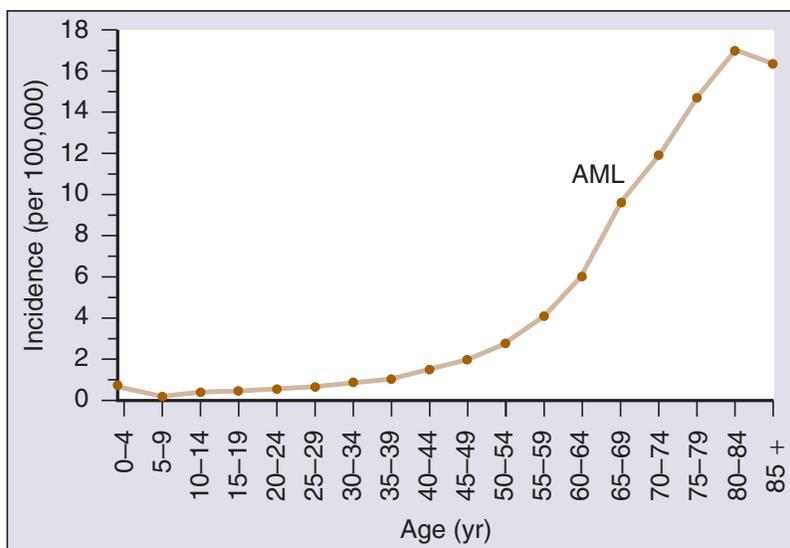


FIG 1: DISTRIBUCION POR EDADES DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Los resultados adversos en esta población son consecuencia de una terapia menos intensiva, presencia de comorbilidades, mayor probabilidad de trastornos hematopoyéticos subyacentes, diferencias en el estado funcional (ECOG, Karnofsky), el conteo de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico, ya que la hiperleucocitosis ($> 100.000/\text{ml}$) se tiene mayor riesgo de desarrollar síntomas clínicos de leucostasis. Así mismo se asocia a una menor tasa remisión completa, supervivencia libre de enfermedad y una alta tasa de mortalidad temprana. En contraste la leucopenia al momento del diagnóstico no parece tener ningún significado pronóstico.⁴ Adicionalmente a lo anterior influyen en el pronóstico el número de blastos en el aspirado de médula, expresión de resistencia a múltiples fármacos, inmunofenotipo y kariotipo desfavorables.⁵

Ya en aquellos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) la edad media de diagnóstico en adultos es 60 años, siendo más frecuente en la infancia. La incidencia anual específica por edad en los Estados Unidos es de sólo 0,4 a 0,6 casos por cada 100.000 personas entre 25 y 50 años de edad. Sin embargo, la incidencia aumenta de manera constante por encima de los 60 años, teniendo una incidencia dos a tres veces mayor (0,9 a 1,6 casos por 100.000). (FIG 2).⁶ Diferencias biológicas importantes incluyen relación hombre: mujer disminuida, más enfermedad de células B, y más coexpresión de antígenos mieloides, así como la proporción de pacientes con positividad para el cromosoma Philadelphia (Ph), haciendo la presencia de este último poco sensible a la terapéutica convencional. En un informe del Grupo de Oncología del Sur este de Estado Unidos, la frecuencia de LLA Ph + aumento del 6% en los menores de 25 años a 14% para los 25-35 años, el 33% de los 36-55 años de edad, y el 53% para los pacientes mayores de 56 años. Siendo esta incidencia reiterada en población alemana donde se encontró una incidencia de 54% vs 37% en adultos jóvenes, y en francesa con una incidencia de 24% vs 19%.

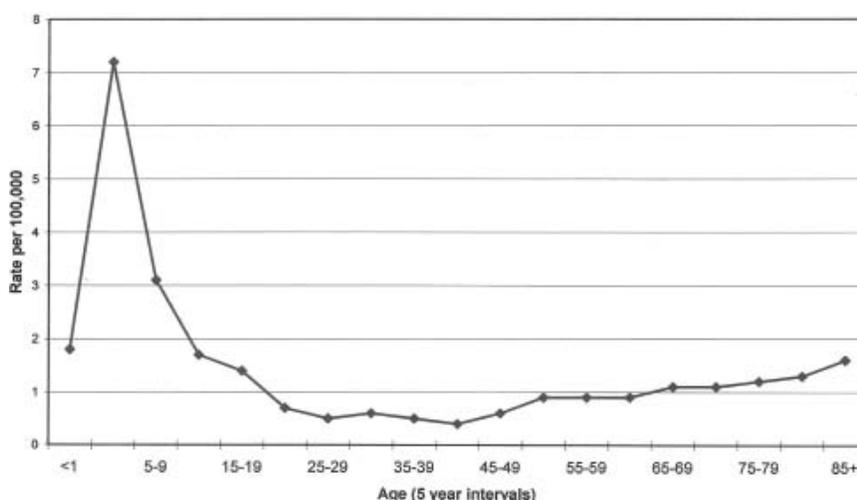


FIG 2: DISTRIBUCION POR EDADES DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

El grupo multicentrico Alemán para LLA realizó un estudio piloto diseñado para los pacientes mayores de 65 años en el cual se encontraron factores favorables para el logro de la remisión completa, los cuales fueron el linaje Pro-B LLA o T- LLA (69% frente al 36% de pre-B LLA), Cromosoma Philadelphia negativo (64 % frente al 19% de Ph +), y el recuento de leucocitos menor 30.000 / mcl, logrando remisión completa en el 74% de los pacientes que no presentaban ninguna de las características anteriormente mencionadas.⁷

Lo anteriormente mencionado se explica mediante la asociación entre el envejecimiento y el aumento en las tasas de incidencia de muchos tipos comunes de cáncer. La base biológica de este enlace es probable que sea multifactorial incluyendo tanto la disminución asociada a la edad en las funciones anti-oncogénicas, como la reparación del daño oxidativo al ADN, el tiempo de exposición a agentes etiológicos y / o exposición prolongada que llevan a la acumulación de un conjunto completo de mutaciones oncogénicas. Hallazgos citogenéticos tales como cromosoma Philadelphia, t (4, 11), anomalías citogenéticas complejas (más de cinco cambios cromosómicos) y aneuploidias, tienen menor supervivencia. Algunos de estos cambios son más comunes en los adultos mayores, tal como el gen BCR-ABL resultado del cromosoma Philadelphia, siendo esta una translocación entre los cromosomas 9 y 22. Dos versiones de la fusión que entrañan diferentes exones del BCR y la generación de dos proteínas de diferentes tamaños: p210 BCR-ABL1 asociado predominantemente con leucemia mieloide crónica y p190 BCR-ABL1 asociado con la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Ambos subtipos aumenta su incidencia con la edad.^{8, 9, 10}

TRATAMIENTO EN PACIENTES MAYORES DE 50 AÑOS

Cambios farmacológicos asociados con el envejecimiento no se aplican necesariamente a todas las personas mayores de una edad específica. Comorbilidades, interacciones medicamentosas, el estado nutricional y la adherencia a los complejos regímenes tratamiento, influyen en la farmacocinética de los adultos mayores. Hay poca evidencia de que la absorción del fármaco se vea afectada por la edad cronológica del paciente. Sin embargo, el volumen de distribución de un fármaco puede ser menor que en los adultos más jóvenes debido a las diferentes proporciones de grasa corporal, masa magra corporal, el estado de hidratación, y los niveles de proteínas plasmáticas. Así mismo, el flujo sanguíneo hepático y renal puede estar disminuido en los pacientes mayores. Sin embargo, los adultos de edad avanzada con la función renal normal parecen tolerar la quimioterapia y tienen perfiles de toxicidad similares a los adultos más jóvenes. Otras características relevantes de los adultos mayores son el número de células madre hematopoyéticas disminuido, por lo que el nadir de neutrófilos puede ser menor y la recuperación de la quimioterapia mielotóxico más prolongada. La mucositis parece ser más frecuente y más grave, y las consecuencias con respecto al dolor, la nutrición, y las infecciones puede ser más graves.¹¹

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

La combinación de una antraciclíco y citarabina (3 + 7), con o sin otros agentes, se considera el régimen estándar de inducción para pacientes menores de 60 años de edad, seguido por la terapia de consolidación que a menudo se utiliza dosis altas de citarabina. Pero el uso del régimen 3 + 7 en pacientes de edad avanzada no produce resultados similares a los observados en pacientes más jóvenes. Estudios recientes se han centrado por lo tanto en la intensificación de la dosis de antraciclícos y / o la terapia posterior a la remisión.

En un análisis realizado por la Agencia Sueca de 9.729 pacientes diagnosticados con LMA en Suecia desde 1973, la proporción de pacientes mayores que se consideraron elegibles para la terapia de inducción a la remisión intensiva disminuyó de 92% en los de 60 a 64 años y el 80%, 67%, 45 %, 23% y 4% en 65 a 69, 70 a 74, 75 a 79, 80 a 84, y 85 años o mas, respectivamente, sin mencionar las razones por las cuales se tomo dicha decisión.

Así mismo se han realizado múltiples estudios comparativos acerca de terapia intensiva vs. Convencional con diferentes medicamentos para la terapia post remisión en los pacientes de edad avanzada, sin llegar a ninguna conclusión definitiva, aunque muchos observan mejoría en la respuesta al tratamiento en cuanto a los años libres de enfermedad, la mortalidad a 5 años continúa siendo la misma sin importar que manejo se les ofrezca.^{12, 13}

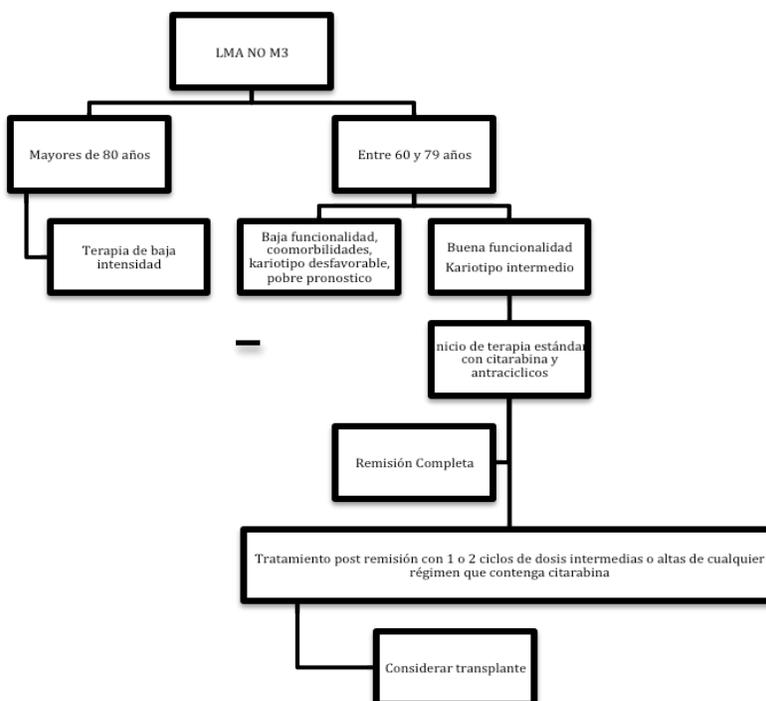


FIG 3: ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA MAYORES DE 55 AÑOS

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

El objetivo de la terapia de inducción en este tipo de leucemia aguda es lograr la remisión con mínima toxicidad, así como la recuperación hematológica que permita el inicio del tratamiento de consolidación lo mas rápido posible. La mayoría de los regímenes utilizan prednisolona o dexametasona, vincristina, daunorubicina y asparaginasa, con la exposición posterior a la ciclofosfamida y ara-C (citosina arabinósido o citarabina). El HyperCVAD compuesto por ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona, (no contiene L-asparaginasa), logra altas tasas de remisión completa en pacientes con diagnóstico reciente y es una alternativa razonable. Como terapia de consolidación aún solo se cuenta con altas dosis de metotrexate y asparaginasa y terapia dirigida para SNC con 4 a 6 dosis de metotrexate. En pacientes con recaída no hay un régimen establecido, pero se recomienda fludarabina + citarabina + factor estimulate de colonias de granulocitos (G-CSF). En aquellos con remisión corta y reinducción se deban utilizar los cuatro fármacos estándar si la remisión es mayor a 2 años.^{14, 15}

A pesar de dichos esquemas en los últimos 20 años se ha presentado poca mejoría en la supervivencia a pesar de que el 30% al 70% de los pacientes logran remisión. La posibilidad de muerte prematura es tan alta como lo es la poca respuesta a la quimioterapia con vincristina, esteroides, además la alta toxicidad de la L-asparaginasa en los pacientes de edad avanzada.

Como terapia de soporte y adyuvante se cuenta con el G-CSF, siendo utilizado para mejorar el conteo leucocitario y disminuyendo las tasas de infecciones secundarias a la inmunosupresión. En un estudio del Grupo de Cáncer y Leucemias 185 pacientes fueron asignados al azar para recibir ya sea G-CSF o un placebo durante el tratamiento de inducción y consolidación, 36 tenían 60 años o mas. Siendo el tiempo de recuperación a mas de 1000 neutrófilos / mcl durante la remisión de 29 días en el grupo placebo comparado con 16 días en el grupo de G-CSF (P <0,001). Para estos pacientes de mayor edad las tasas de remisión completa correspondientes fueron del 69% en el grupo placebo y el 85% en el grupo G-CSF, y la tasa de mortalidad en la inducción se redujo del 31% al 5%, con el apoyo del G-CSF. Los pacientes mayores que recibieron placebo tuvieron una mediana de tiempo para la recuperación de plaquetas a mas de 50.000 / l de 26 días, mientras que los pacientes de mayor edad que recibieron G-CSF tuvieron una mediana de 17 días.¹⁶

Otra opción terapéutica es el trasplante alogénico en la enfermedad mínima residual, ya que disminuye la terapia de mantenimiento en 2 años. En aquellos con cromosoma Philadelphia positivo se utilizan los inhibidores de la tirocquinasa, mismos que no están disponibles en el hospital.¹⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Hay un reconocimiento de larga data de la asociación inequívoca entre el envejecimiento en los seres humanos y las tasas de incidencia de muchos tipos comunes de cáncer.

El cáncer es en gran medida una enfermedad de personas mayores, la edad media de diagnóstico de cáncer en los países industrializados se acerca a los 70 años de edad y se espera que esta incidencia aumente. Esto puede ser debido a diferentes razones, tales como aumento de la duración de la carcinogénesis o la susceptibilidad con el envejecimiento de las células a agentes carcinógenos ambientales. Otro mecanismo responsable podría ser la reducción de la función inmune, o "immunosenescencia", en la cual se va perdiendo la capacidad de responder de una manera versátil a los patógenos, y potencialmente al cáncer, debido a la desregulación de la inmunidad.

El envejecimiento se asocia con la disminución funcional de las células, tejidos y órganos. Al mismo tiempo, la edad es el factor pronóstico más importante para el desarrollo de la mayoría de los cánceres humanos, incluyendo las leucemias agudas iniciado por la translocación oncogénica BCR - ABL. La asociación entre el envejecimiento y el cáncer se atribuye a la acumulación de mutaciones oncogénicas en el tiempo, siendo esto el paso limitante para el inicio y la progresión de los cánceres. Por otro lado, la disminución funcional asociada al envejecimiento causado por ambos mecanismos autónomos y no autónomo de la célula es probable que se reduzca la aptitud de las poblaciones de células madre y progenitoras para la selección de mutaciones oncogénicas, sin poder reparar dichos defectos, promoviendo con ello el cáncer.^{18 19}

Con respecto a las leucemias agudas en adultos mayores es frecuentemente secundaria a un trastorno hematológico previo (mielodisplasia) o una relación estrecha con el uso previo de quimioterapia.

El Registro Nacional Sueco de Leucemia Aguda es la mayor serie de casos reportada, en la cual se demostró que, independientemente del manejo, la edad es un proceso continuo teniendo un fuerte impacto de mal pronóstico en este grupo de pacientes. Sin embargo a pesar de esta asociación, la edad por sí sola no debería ser una barrera para el tratamiento intensivo.

Hay otros aspectos específicos además de la edad al momento de decidir el tratamiento, varios factores influyen en la decisión al momento de decir que tratamiento es el mas adecuado, como lo

es el estado funcional, ya que el mal estado general (ECOG > 2) se asocia con una mayor morbilidad durante el tratamiento y disminución de la supervivencia. Datos de ensayos clínicos demostraron mortalidad a los 30 días similar (11% a 15%) para los pacientes de 56 años a 65, 66 a 75, mayores de 75 años con ECOG 0, en contraste con las tasas de 29%, 47%, y 82%, respectivamente, ECOG basal de 3,8,²⁰ con la capacidad de tolerar la quimioterapia de inducción, de igual manera que los pacientes más jóvenes, pero la importancia pronóstica negativa del pobre estado de rendimiento aumenta con la edad.

Otro factor importante a evaluar son las comorbilidades, siendo determinantes en la tolerancia del tratamiento en pacientes mayores. En un estudio retrospectivo, 133 pacientes de 70 años o más la quimioterapia de inducción dada se evaluaron utilizando un índice de comorbilidad de Charlson adaptado (CCI). Una puntuación de más de 1 (mayor comorbilidad, 32%) fue un factor pronóstico adverso independiente para la remisión completa ($p = 0,05$).²¹ Así mismo se realizó un estudio en 177 pacientes de 60 años o mayores que recibieron quimioterapia de inducción, utilizando el índice de comorbilidad de trasplante de células hematopoyéticas encontrando que la relación entre la puntuación y la mortalidad temprana de 0 = 22%, de 1 a 2 = 30% y $\geq 3 = 48\%$, y la supervivencia global fue de 45, 31 y 19 semanas, respectivamente.²²

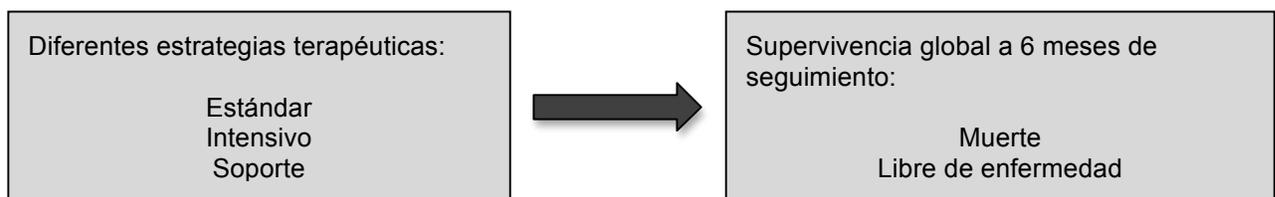
Con el panorama internacional en mente, y teniendo en cuenta que el servicio de Hematología del Hospital General de México viene manejando pacientes con leucemias agudas desde hace más de 26 años, sin tener en la actualidad datos estadísticos acerca de las características clínicas y la respuesta a los tratamientos dados, se revisarán los registros médicos de los pacientes atendidos, con el fin de determinar la respuesta al manejo de alta o baja intensidad, y comparar nuestra experiencia con la literatura internacional. Al tener más comorbilidades las personas mayores, las reticencias hacia la terapia intensiva es común. Sin embargo, la terapia con dosis bajas o reducción de la dosis de la terapia intensiva puede conducir a menores tasas de remisión completa con el consecuente retraso en la recuperación de los recuentos sanguíneos, lo que puede ser peor que la toxicidad del tratamiento intensivo. Así mismo los pacientes en remisión de la leucemia aguda requieren menor tratamiento de soporte y tienen una mejor calidad de vida que los pacientes durante el tratamiento paliativo. La remisión, aunque de corta duración, por lo tanto, es un objetivo razonable para alcanzar en aquellos casos con leucemia del adulto mayor.

Por tal motivo se ha decidido evaluar la respuesta de los pacientes mayores de 50 años tratados en el servicio de Hematología del Hospital General de México en los últimos 16 años, con el fin de determinar la supervivencia a 2 años y las variables que influyen en el desenlace final, diferenciando entre tratamiento de alta y baja intensidad, para así comparar nuestra experiencia con la documentada en artículos americanos y europeos, y determinar que tan factible es en un futuro extrapolar sus resultados con los nuestros, al momento de decidir tratamientos.

Así mismo los resultados ayudaran a conocer la tasa de supervivencia y las variables que influyen en esta misma, determinando de tal manera cual es el tratamiento más apropiado para esta población. Estos datos ayudaran finalmente al establecimiento de un nuevo protocolo institucional de manejo del adulto mayor.

Diversos autores internacionales como Juliusson et al. en el 2009, reportan resultados de diferentes estudios europeos en los cuales, sin importar el tratamiento dado a los pacientes mayores de 50 años la supervivencia global va a ser la misma, aunque el tratamiento intensivo logre remisión completa y meses libre de enfermedad, van a tener altas tasas de muerte a 5 años. Así mismo Goldstone et al, en el 2001 compara diferentes esquemas terapéuticos para este grupo de pacientes en el Reino Unido, sin encontrar diferencias significativas en cuanto el riesgo de recaída, sobrevida libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años, sin embargo demuestran que la presencia de conteo leucocitario alto, estado funcional pobre y edad mayor a 70 años, confieren mayor riesgo para pobre respuesta. Esto lleva a establecer que a pesar del tipo de estrategia terapéutica utilizada, no se ha logrado una mejoría en cuanto al desenlace final de estos pacientes por lo tanto se puede inferir que los resultados que se obtengan de nuestra población no serán diferentes a los establecidos ya en la literatura. Con lo que podemos constituir la siguiente hipótesis:

Sin importar el tratamiento que reciban (Intensivo vs. Estándar) los pacientes mayores de 50 años en el Departamento de Hematología del Hospital General de México la supervivencia global y libre de enfermedad será la misma.



Primario:

Determinar si existe diferencia en cuanto a la eficacia terapéutica, esta establecida por la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, acorde con las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas en pacientes portadores de leucemias agudas, mayores de 55 años atendidos en el Departamento de Hematología del Hospital General de México desde Enero del 1998 hasta Octubre del 2013.

Secundarios:

- Identificar la influencia de la edad (menores de 60 años versus mayores de 60 años) sobre el éxito de los diferentes estrategias terapéuticas
- Identificar si las diferentes comorbilidades muestran una influencia directa sobre el resultado terapéutico

6.1. Tipo y diseño del estudio. Estudio retrospectivo (revisión de registros médicos desde enero 1998 hasta octubre del 2013).

6.2. Población. Pacientes que cumplieran con los criterios de leucemia aguda mayores de 55 años atendidos durante el periodo de tiempo del 1998 al 2013 en el servicio de hematología del Hospital General de México

6.3. Periodo. 1998 - 2013.

6.4. Tamaño de la muestra. No requerido se realizó un cálculo por conveniencia, ya que se analizaran todos los casos que cumplan los criterios de inclusión.

6.5. Criterios de inclusión.

- Pacientes con expediente en archivo vigente del Hospital General de México.
- Mayores de 50 años.
- Ambos sexos
- Tratados por el servicio de hematología entre 1998 y 2013
- Diagnostico de leucemia confirmado por medio de aspirado de médula ósea, de acuerdo a la definición dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es decir 20% de blastos en aspirado de médula ósea o extendido de sangre periférica, diferenciando entre mieloide y linfoide de acuerdo al linaje de célula encontrada.
- Pacientes sometidos a algún tipo de estrategia terapéutica (observación, soporte transfusional, terapia de baja intensidad, terapia de alta intensidad)

6.6. Criterios de exclusión.

- Pacientes que hayan solicitado su egreso voluntario
- Pacientes que no hayan sido sometidos a algún tipo de estrategia terapéutica y que no se encuentre su registro de tratamiento en el expediente clínico
- Esperanza de vida menor a 72 horas

6.7. Criterios de eliminación. Información incompleta

6.8. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDICIÓN
Edad	Edad cumplida en años al momento de defunción	Cuantitativa Continua	Días
Tipo de leucemia	De acuerdo a la definición de la OMS ya mencionada anteriormente	Cualitativa Dicotómica	Linfoide Mieloide
Conteo de leucocitos al momento del diagnóstico	Numero de leucocitos en biometria hematica al momento del diagnóstico	Cuantitativa Continua	$0,00 \times 10^3/\text{mcl}$
Tratamiento recibido	Tratamiento dado al paciente durante su estancia hospitalaria y en el seguimiento posterior a ello	Cualitativa Dicotomica	Intensivo Estandar
Respuesta al tratamiento	Recaída: Control medular que indique actividad de la enfermedad. Mas de 30% de blastos en médula ósea. Remisión completa: presencia de menos del 5 % de células blásticas en médula ósea después del tratamiento de inducción	Cualitativa Dicotomica	Falla terapéuticas Remison Completa
Supervivencia Global	Status actual del paciente	Cualitativa Dicotomica	Vivo Muerto

6.8. Procedimiento.

Se revisaran expedientes clinicos del servicio de hematologia, durante el periodo mencionado. Se obtendrá el registro de las variables en estudio y se documentarán los resultados en el formato de captura.

6.9. Cronograma de actividades.

ETAPA	Jul-Sep 2013	Oct –Dic 2013	Enero 2014	Febrero 2014
Diseño del proyecto	+++			
Captura de información		+++		
Análisis			+++	
Escribir artículo				+++

6.10. Análisis estadístico. Se realizara estadística descriptiva para establecer la media y mediana de edad así como la cifra de leucocitos al diagnóstico, se utilizará el software estadístico SPSS versión 20.0 Para la prueba de contraste de hipótesis y la prueba no paramétrica chi-cuadrado, se considerara un 95% de IC para todos los análisis. Para la función de supervivencia se utilizaran curvas de Kaplan Meyer, estimando supervivencia en meses. Análisis de regresión de Cox para variables que impacten sobre la supervivencia de los pacientes. Significancia estadística: Prefijada a un valor de $p < 0.05$ con un intervalo de confianza del 95%.

6.11. Aspectos éticos y de bioseguridad. De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

De acuerdo con el artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado o, si acaso, consentimiento informado verbal.

6.12. Relevancia y expectativas. Los resultados ayudaran a conocer la tasa de supervivencia y las variables que influyen en esta misma, para así determinar que tratamiento es el mas apropiado y de esta manera poder realizar un protocolo estructurado al momento de iniciar manejo, llevando a esto a optimizar recursos y mejorar la expectativa de vida de estos pacientes. Igualmente al no haber un reporte de casos en nuestra población podrá ser publicado en una revista científica.

6.13. Recursos.

6.13.1. Recursos humanos. Seis Investigadores. El investigador responsable (Dr. Ramos Peñafiel) y el investigador coordinador (Dra. Galindo López) serán encargados del diseño del

proyecto y de la base de datos, el análisis estadístico, la escritura del artículo y el envío a publicación.

6.13.2. Recursos materiales. Formatos de captura de la información. Computadora personal. Programa Microsoft® Office Word 2007, Microsoft® Office Excel 2007. Programa de cómputo SPSS® v. 17 (SPSS, Chicago, IL).

6.13.3. Recursos económicos. Aportados por los investigadores.**6.14. Recursos a solicitar.** Ninguno.

Se revisaron 88 expedientes de los cuales 19 fueron excluidos por faltar información, analizando datos de 67 pacientes, los cuales se encontraban distribuidos de la siguiente manera:

A.

B.

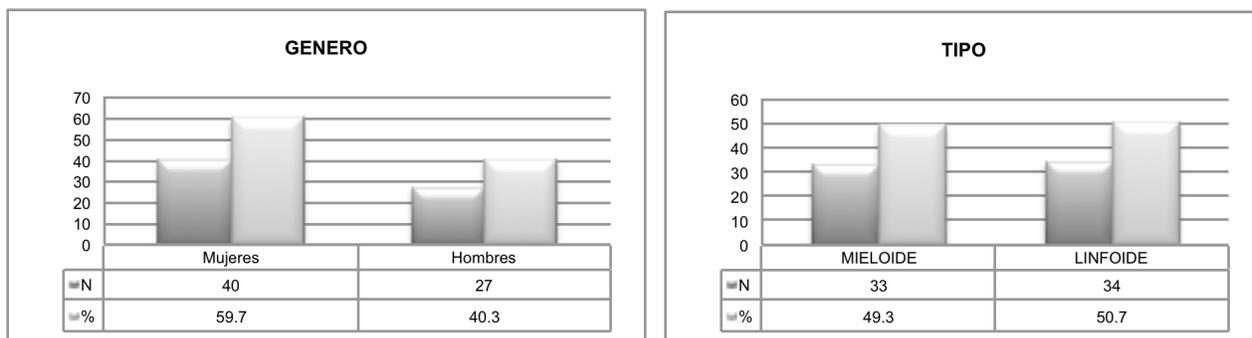


Gráfico 1: A) Distribución en cuanto a genero de los paciente. B) Distribución de acuerdo a tipo de leucemia

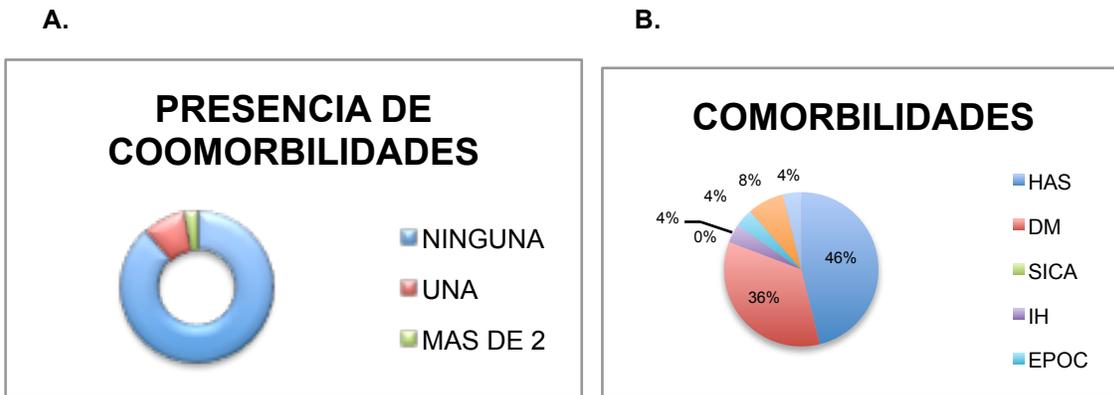
En cuanto a las comorbilidades al momento del diagnóstico se tuvieron en cuenta las siguientes enfermedades cronicodegenerativas: Diabetes Mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), síndrome coronario agudo (SICA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia hepática (IH) insuficiencia cardiaca (IC) e insuficiencia renal crónica (IRC), siendo estas positivas en 19 (28.4%) de los pacientes, con mas de una comorbilidad en 14 de ellos (20.9%), con la siguiente distribución:

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	48	71.6%
Una Sola	5	7,5%
Mas de 2	14	20.9%
Total	67	100%

TABLA 1: Presencia de comorbilidades

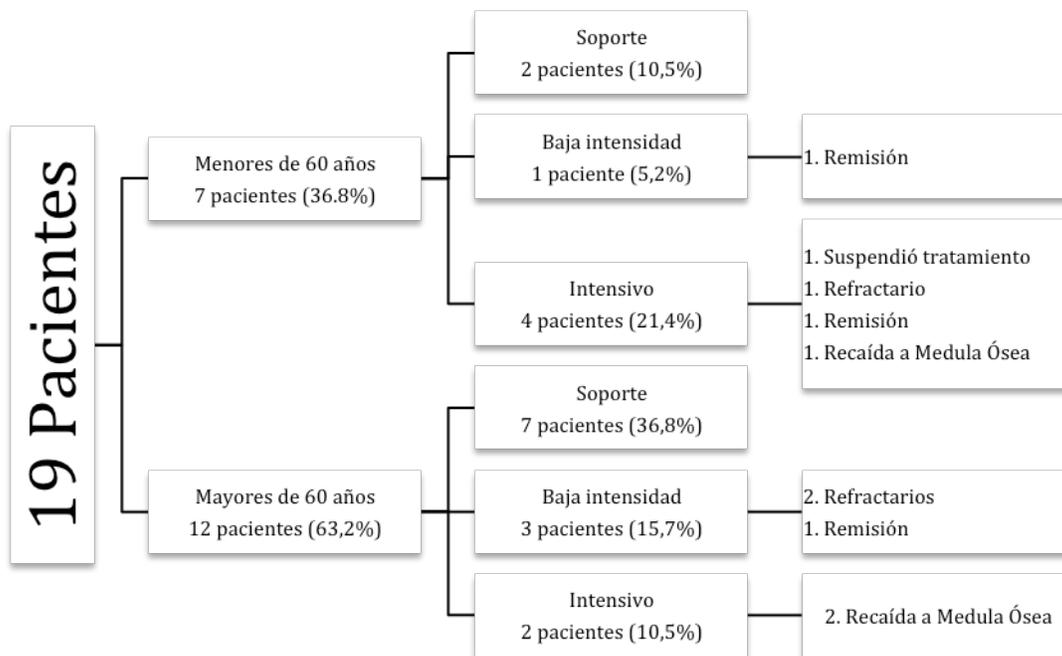
	POSITIVO	PORCENTAJE	NEGATIVO	PORCENTAJE
Diabetes Mellitus (DM)	9	13.4	58	86.6
Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	12	17.9	55	82.1
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	1	1,5	66	98,5
Insuficiencia Hepática (IH)	1	1,5	66	98,5
Síndrome Coronario Agudo (SICA)	0	0	67	100
Insuficiencia Renal Crónica (IRC)	1	1,5	66	98,5
Insuficiencia Cardiaca (IC)	2	3.0	65	97

TABLA 2: Numero de pacientes y porcentajes con comorbilidades

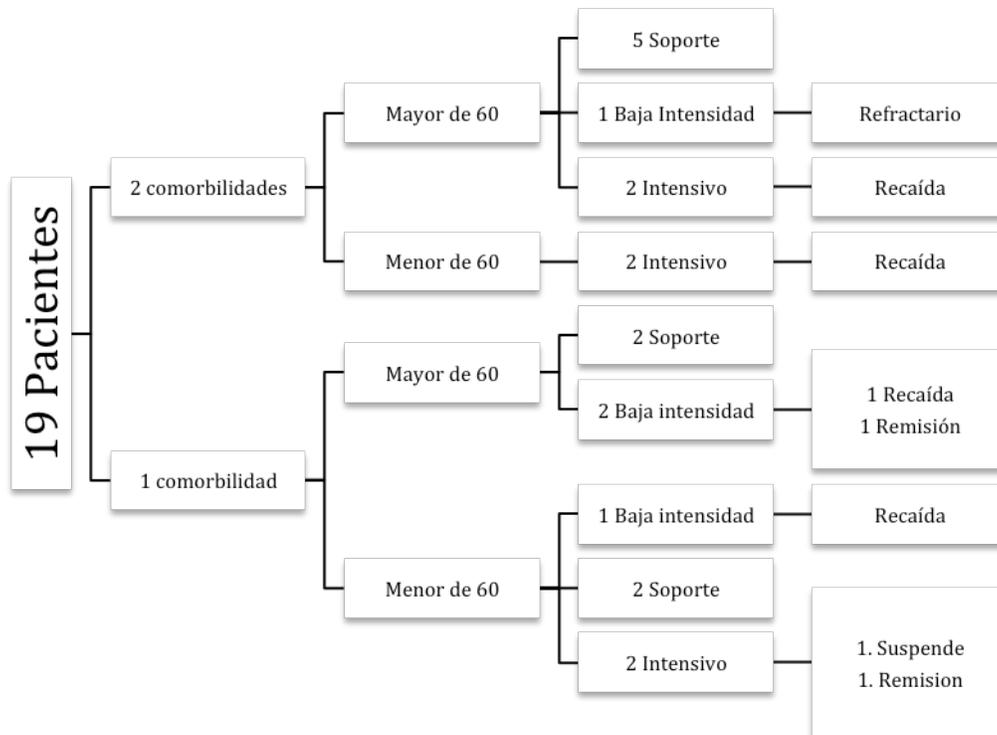


GRAFICA 2: A) Distribución de acuerdo al numero de comorbilidades B) Porcentaje de comorbilidades

Por otro lado, de acuerdo a comorbilidades, edad, tipo de tratamiento y respuesta al mismo 19 presentaban una o mas comorbilidades, de los cuales 7 (36.8%) pacientes eran menores de 60 años y 12 (63.2%) mayores de dicha edad, de estos últimos 6 fueron asignados a tratamiento intensivo, alcanzando solo uno remisión completa, 3 presentaron recaída a medula ósea, uno suspendió el tratamiento y uno fue refractario (cuadros 1,2).

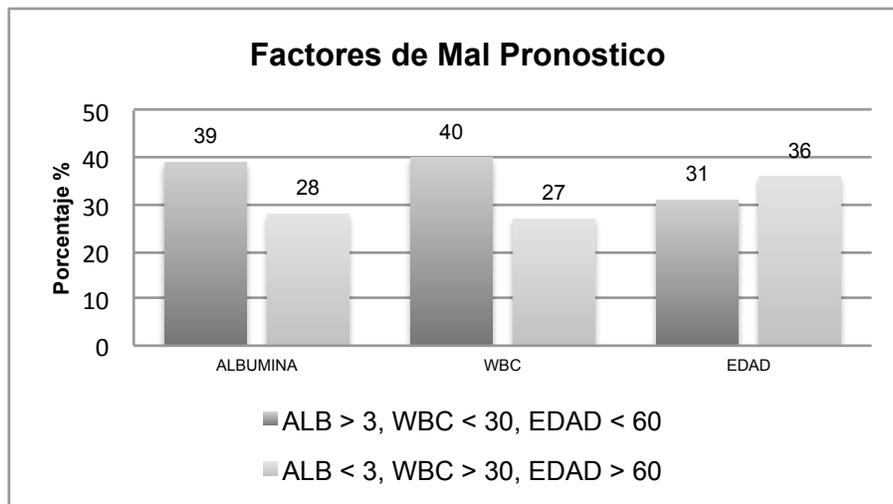


CUADRO 1: Distribución de pacientes de acuerdo a comorbilidades, edad, tipo de tratamiento y respuesta al mismo



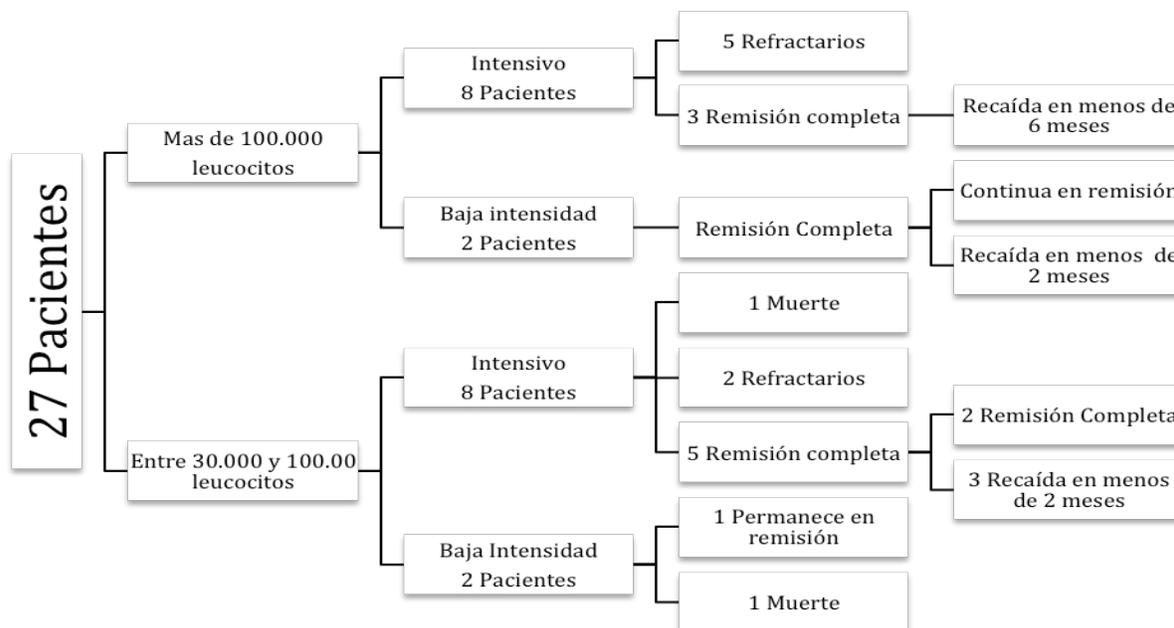
CUADRO 2: Distribución de pacientes de acuerdo a numero de comorbilidades, edad, tipo de tratamiento y respuesta al mismo

Al analizar los factores de mal pronostico al momento del diagnóstico, se encontró hipoalbuminemia en 28 pacientes (41.8%), mas de 30.000 leucocitos (WBC) en 27 (40.3%), edad mayor a 60 años en 36 (53.7%), en inmunofenotipo la presencia de CD 117 en 10 (14.9%), CD 20 en 5 (7,5%), y hallazgo en el cariotipo de cromosoma Filadelfia en 3 (4.5%)



GRAFICA 3: Factores de mal pronostico

De los 27 pacientes con mas de 30.000 leucocitos al momento del diagnóstico 10 pacientes tenían menos de 100.000 de los cuales 8 se asignaron a tratamiento intensivo, logrando 5 de ellos remisión completa, 3 presentaron recaída, 2 continuaron en remisión. 2 fueron refractarios y uno falleció. De los 2 asignados a tratamiento de baja intensidad uno alcanzó remisión completa y uno falleció. Otros 10 tenían mas de 100.000 leucocitos, 8 en intensivo 3 tuvieron remisión completa, con posterior recaída, 5 fueron refractarios y 2 fueron asignados a tratamiento de baja intensidad, uno alcanzando remisión completa y uno refractario. Los 7 restantes fueron asignados a tratamiento de soporte por lo que no se puede valorar respuesta al mismo. (cuadro 3)

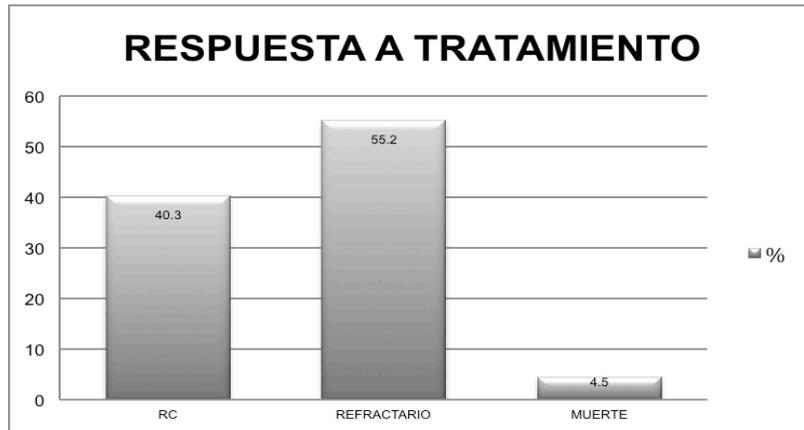


CUADRO 3: Respuesta al tratamiento de acuerdo al conteo leucocitario al momento del diagnóstico.

Así mismo se valoro el tipo de tratamiento dado a estos pacientes discriminándolo de acuerdo a intensidad en conservador, intensivo, baja intensidad y de soporte, encontrándose 4 (6%) en el primero, 32 (47,8%) en el segundo, 11 (16,4%) en el tercero y 20 (29,9%) en el último (Tabla 3), además de la respuesta al mismo con remisión completa en 27 pacientes (40,3%), muerte en 3 (4,5%), refractario 37 (55,2%), ilustrándose en la grafica 4.

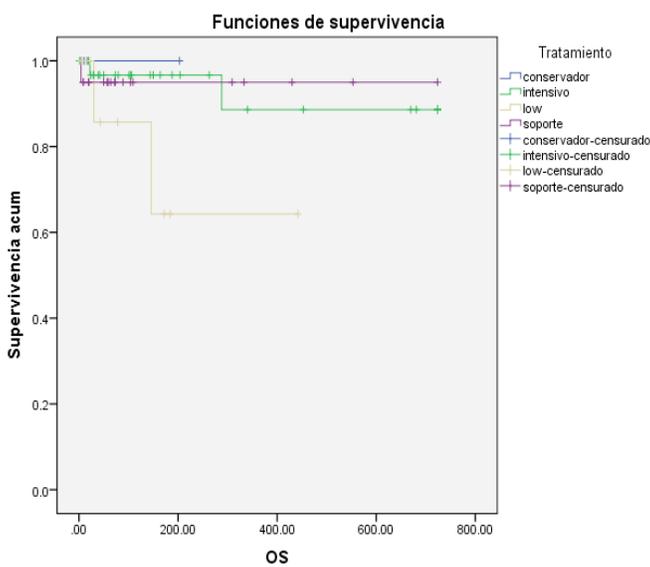
	Frecuencia	Porcentaje
Conservador	4	6.0%
Intensivo	32	47.8%
Baja intensidad	11	16.4%
Soporte	20	29.9%
Total	67	100%

TABLA 3: Numero y porcentaje de pacientes asignados a cada uno de los tratamientos

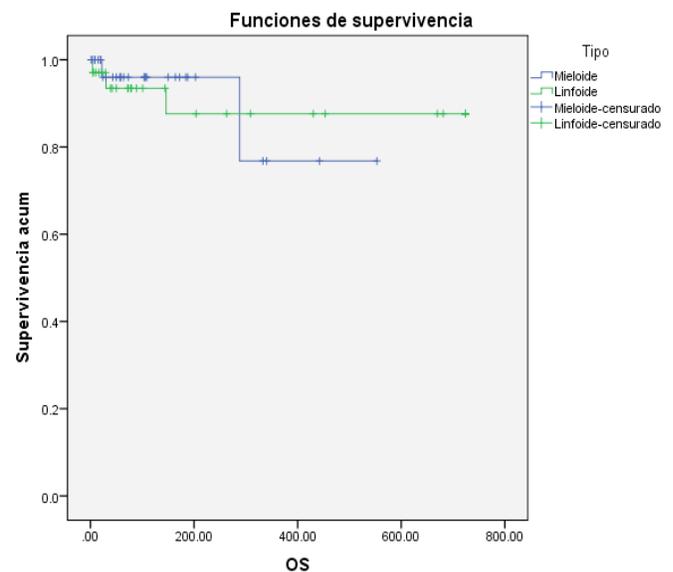


GRAFICA 4: Respuesta al tratamiento

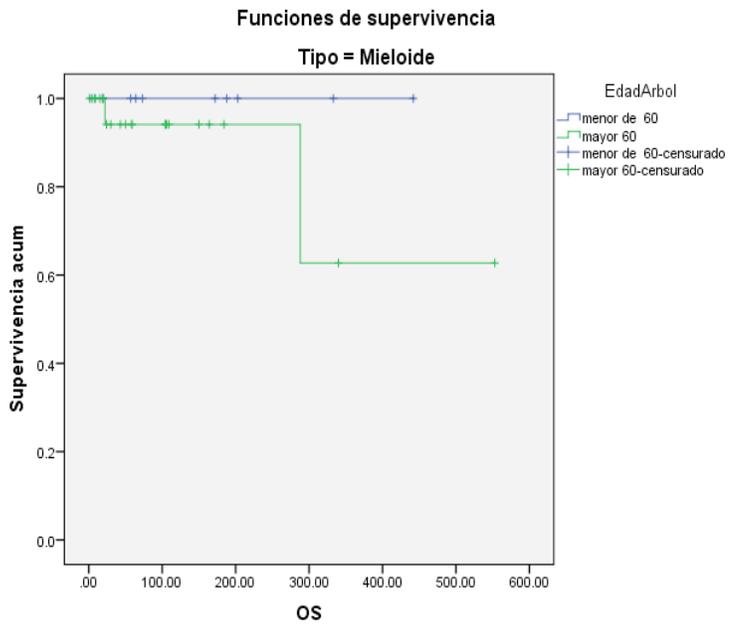
Por otro lado se evaluó la supervivencia a 2 años, teniendo en cuenta el tipo de tratamiento, de leucemia y la edad de los pacientes, obteniendo supervivencia similar entre los grupos que se asignaron a intensivo y soporte, aumentando la mortalidad en el primer año en aquellos asignados al tratamiento conservador (Grafica 5). En cuanto a al tipo de leucemia se encontró mayor supervivencia en aquellos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda (Grafica 6), siendo esto debido a un mayor número de pacientes de más de 60 años se encontraban en el grupo leucemia mielocítica aguda (Grafica 7,8).



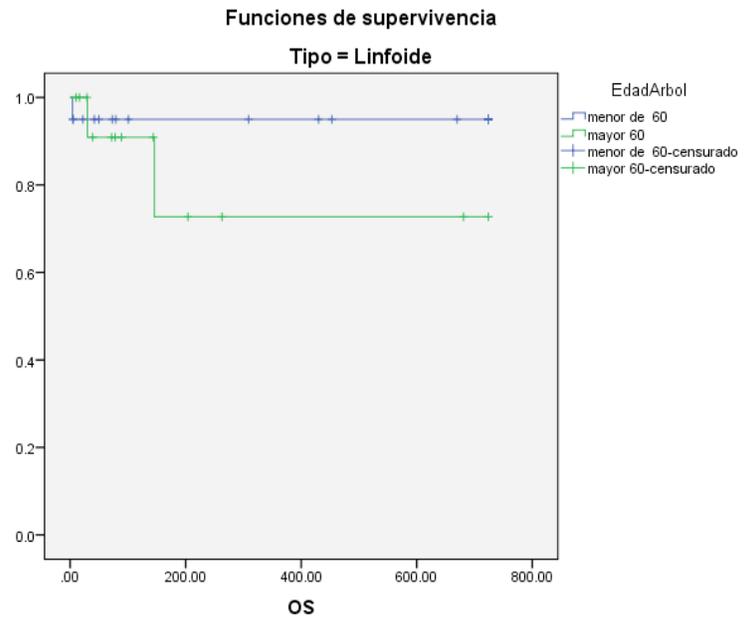
Grafica 5: Supervivencia de acuerdo a tratamiento dado



Grafica 6: Supervivencia de acuerdo a tipo de leucemia



Grafica 7: Supervivencia a 2 años LMA



Grafica : Supervivencia a 2 años LLA

La leucemia aguda, particularmente la leucemia mieloide aguda, se presenta con mayor frecuencia en las personas mayores de 60 años. Se han realizado pocos avances en el tratamiento de esta condición en particular para pacientes ancianos, asociándose a menudo a un trastorno hematológico previo y un cariotipo desfavorable, por lo que tienen menor respuesta al tratamiento convencional.

Así mismo suelen ser más susceptibles a la toxicidad de los medicamentos y se dan a menudo dosis inferiores de quimioterapia y menos eficaces con el propósito de reducir el riesgo de complicaciones. Igualmente la respuesta global al tratamiento es poco satisfactoria y los avances en el tratamiento, tales como altas dosis de citarabina y trasplante de progenitores hematopoyéticos han tenido poco impacto en la evolución de los pacientes de edad avanzada en comparación con los más jóvenes con el mismo diagnóstico. Los pacientes ancianos son a menudo insuficientemente representados en los estudios de investigación, ya que entre los criterios se excluyen a los pacientes mayores de 60 años, e incluso los pacientes de mayor edad que se espera respondan favorablemente al tratamiento.

Actualmente, el mejor enfoque para el tratamiento de la leucemia aguda en los ancianos sigue siendo controvertido y, en consecuencia, las opciones de tratamiento aceptadas para este grupo no han cambiado significativamente en los últimos 20 años. Para revisar la experiencia del servicio de hematología del Hospital General de México, se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes de 50 años o más con expediente activo con diagnóstico de leucemia aguda. Se incluyeron pacientes con LMA y LLA, aunque esta última es mucho menos común y la información sobre el pronóstico y el tratamiento en este grupo de edad es limitada, encontrándose 67 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, teniendo una distribución similar en cuanto a género y tipo de leucemia.

Las comorbilidades con mayor prevalencia fueron Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus 2, siendo esto esperado al ser estas las enfermedades cronicodegenerativas más prevalentes en la población general del país, corroborada dicha información por Manrique Espinoza B y colaboradores, en su artículo Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México²³ publicado en Noviembre del 2013, en el cual se revisaron datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2012, estando presente la Hipertensión en un 60% y la Diabetes Mellitus en 24%, ocupando el primer y segundo puesto respectivamente dentro de las enfermedades en mayores de 60 años durante ese año. Teniendo más de 2 comorbilidades el 20,9% (n:14) de los pacientes y ninguna el 71,6% (n:48).

En cuanto a la influencia de ellas en la respuesta al tratamiento y pronóstico se encuentra que sin importar el número de comorbilidades, los asignados a tratamiento intensivo, aunque resentan remisión en la fase de inducción, tienen recaída en menos de 2 meses, con solo 5% (n:1) permaneciendo en remisión completa. Manteniendo la misma tendencia en aquellos pacientes asignados a tratamiento de baja intensidad. Estos resultados obtenidos no permiten determinar una relación directa entre el número de comorbilidades y mortalidad o respuesta al tratamiento.

En cuanto a los factores de mal pronóstico al momento del diagnóstico, el conteo leucocitario mayor a 30.000 se asoció a mortalidad temprana. En el estudio 40% (n:27) de los pacientes presentaban dicha condición, encontrándose 14% (n:10) con más de 100.000 leucocitos al momento del diagnóstico, 80% (n:8) fueron asignados a tratamiento intensivo, 62% (n:5) fueron refractarios, 37.5% (n:3) alcanzaron remisión completa con recaída en menos de 6 meses y el otro 20% (n:2) asignados a tratamiento de baja intensidad, 50% continúa en remisión y 50% presentó recaída. Otro 14% tenía entre 30.000 y 100.000 leucocitos, 80% (n:8) fueron asignados a tratamiento intensivo, 12,5% falleció, 25% fué refractarios, 62.5% alcanzó remisión completa, de los cuales solo 40% permanecen en remisión y 60% presentó recaída en menos de 2 meses .

Del 20% asignado a baja intensidad 50% falleció y 50% permanece en remisión completa. En cuanto a los pacientes con menos de 30.000 leucocitos al momento del diagnóstico 60% fueron asignados a tratamiento intensivo o de baja intensidad, alcanzando remisión completa en el ciclo de inducción 70% de ellos y solo presentando recaída el 30%. Siendo esto comparable con lo descrito por Chezi Ganzel y colaboradores en su artículo Prognostic Factors in Adult Acute Leukemia, en el cual se describen los resultados de diferentes estudios en los que al aumentar la leucocitosis disminuye la supervivencia. Los otros factores asociados mencionados de mal pronóstico como son alteraciones cromosómicas e inmunofenotipo no se tienen datos de muchos de los pacientes ya que no fueron realizados disminuyendo el porcentaje reportado en los resultados de este estudio y poco comparable con literatura previa y resultados de estudios americanos y europeos.

Otro factor de mal pronóstico a tener en cuenta al momento de iniciar la quimioterapia es el estado funcional previo al inicio de la misma, sin tener datos en el expediente clínico de dicha información por lo que no se reporta en los resultados.

En el tratamiento se encontró que la mayoría (47.8%) de los pacientes se asignaban a tratamiento intensivo logrando remisión completa en el ciclo de inducción, pero presentando recaída no solo a médula, sino también a sistema nervioso central meses posteriores al término de dicha fase, siendo esto causa de aumento de la mortalidad. Es decir aunque los pacientes con tratamiento de menor intensidad no alcanzan remisión la mortalidad a dos años sigue siendo la misma.

Comparable con los resultados descritos por David I Marks en su artículo Treating the “Older” Adult With Acute Lymphoblastic Leukemia, en la cual la supervivencia a 5 años disminuía a 39%, así como lo reportado por Selina M Luger en el artículo Treating the Elderly Patient with Acute Myelogenous Leukemia donde la supervivencia a 3 años era de 9 al 10% y a 5 años del 3 a 8% en aquellos pacientes mayores de 60 años.

Así mismo se evidencia un mayor porcentaje (55.2%) de pacientes reportados como refractarios a tratamiento esto debido al gran número de pacientes asignados a los grupos de baja intensidad, soporte y conservador, sobrepasando la cantidad de pacientes que se encontraban en intensivo, dando esto la impresión de disminución en la probabilidad de remisión en aquellos pacientes con tratamiento de baja intensidad

Seleccionar un régimen de tratamiento adecuando en el cual se logre equilibrar la posible toxicidad, así como el costo, atención rápida a los efectos secundarios y toxicidades, y el apoyo a temas no clínicos tales como las creencias culturales, la calidad de vida y el coste de la terapia son importantes en el cuidado de el paciente anciano con leucemia aguda. Se necesitan estudios adicionales para explorar más a fondo los factores que afectan las decisiones de los pacientes de edad avanzada para iniciar o detener el tratamiento de la leucemia aguda.

En el primer contacto con los pacientes diagnosticados con leucemia aguda es importante una historia clínica completa y exploración física minuciosa, así como estudios de laboratorio adecuados tales como biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, funcionamiento hepático, además de pruebas de diagnóstico como inmunofenotipo y cariotipo. Así mismo el estado funcional y comorbilidades deben ser considerados en la selección de un tratamiento con atención a la toxicidad potencial para el paciente mayor, siendo el primero de ellos no especificado en el estudio por falta de dicha información en los expedientes clínicos, por lo que es entonces necesario para futuras investigaciones al momento de abordar un nuevo paciente en el servicio establecer ECOG y Karnofsky en su primera consulta, y en las subsecuentes, ya que es uno de los factores mas importantes para la respuesta al tratamiento. Por otro lado el cumplimiento de los regímenes de quimioterapia es pobre en pacientes de edad avanzada y el porcentaje de pacientes que abandonan la quimioterapia es alta, en los datos recolectados muchos de los pacientes debieron ser excluidos debido a falta de seguimiento sin poder establecer si fue por abandono al tratamiento, cambio de institución o muerte.

Otro de los factores de mal pronóstico y de los cuales no se obtuvo la suficiente información para poder extrapolar los resultados con estudios previos son cariotipo y citogenética desfavorables, importante para nuevos estudios tener dicha información y así dar resultados mas certeros acerca del porque el fallo o éxito del tratamiento en este tipo de pacientes.

En resumen, esta revisión de 67 pacientes de 50 años o mas con leucemia aguda confirma que los resultados a corto y largo plazo siguen siendo desalentadoras, estando esto acorde con reportes dados en artículos previos y siendo los mismos desde la década de los 90. Esto pone en evidencia la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos en pacientes de edad avanzada y directrices más claras para determinar qué paciente son candidatos para recibir tratamiento intensivo contra los pacientes no aptos para ello, y de tal manera debería ser tratados con los

regímenes de baja intensidad ya que la supervivencia a largo plazo será la misma, evitando los efectos adversos y la suspensión del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ James W. Vardiman et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *BLOOD*, 30 July 2009, volume 114, number 5.
- ² James W. Vardiman. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: An overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chemico-Biological Interactions* 184 (2010) 16–20
- ³ Selina M. Luger. Treating the Elderly Patient with Acute Myelogenous Leukemia. *American Society of Hematology. Hematology* 2010
- ⁴ Chezi Ganzel, MD*, Jacob M. Rowe, MD. Prognostic Factors in Adult Acute Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 25 (2011) 1163–1187
- ⁵ Chezi Ganzel, MD*, Jacob M. Rowe, MD. Prognostic Factors in Adult Acute Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 25 (2011) 1163–1187
- ⁶ Richard A. Larson. Acute Lymphoblastic Leukemia: Older Patients and Newer Drugs. *American Society of Hematology. Hematology* 2005
- ⁷ David I. Marks. Treating the “Older” Adult With Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Society of Hematology. Hematology* 2010
- ⁸ Mel Greaves. Leukemogenesis and ageing: ‘fit for transformation’?. Section of Haemato-Oncology, The Institute of Cancer Research, Sutton, UK. *AGING*, February 2011, Vol. 3.
- ⁹ Evelyn Derhovanessian, Rafael Solana, Anis Larbi and Graham Pawelec. Immunity, ageing and cancer. *Immunity & Ageing* 2008, 5:11
- ¹⁰ Robert Frank Cornell, MD, and Jeanne Palmer, MD. Adult Acute Leukemia, *Dis Mon* 2012;58:219-238
- ¹¹ Xavier Thomas. Chemotherapy of acute leukemia in adults. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(2): 221-37
- ¹² Hartmut Döhner, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2010, volume 115, number 3
- ¹³ Anthony H. Goldstone, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*, 2001, volume 98, number 5
- ¹⁴ Deborah A. Thomas, et al. Chemoimmunotherapy With a Modified Hyper-CVAD and Rituximab Regimen Improves Outcome in De Novo Philadelphia Chromosome–Negative Precursor B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. volume 28, number 24.
- ¹⁵ Rob Pieters, MD, PhD. L-Asparaginase Treatment in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* January 15, 2011
- ¹⁶ Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study

8811. *Blood*. 1995;85:2025-2037.

¹⁷ Farhad Ravandi et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome –positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010, volume 116, number 12.

¹⁸ Curtis J. Henry et al. Declining lymphoid progenitor fitness promotes aging-associated leukemogenesis. *PNAS* 2010 . vol. 107. No. 50. 21713–21718

¹⁹ Judith Campisi et al. Cellular senescence: A link between cancer and age-related degenerative disease?. *Seminars in Cancer Biology* 21. 2011 354–359

²⁰ Heidi D. Klepin. Individualizing Treatment Decisions for Older Adults with Hematologic Malignancies. *Asco educational book* 2013. American Society of Clinical Oncology (208 – 219)

²¹ Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007;109:1376- 1383.

²² Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell trans- plantation comorbidity index score is predictive of early death and sur- vival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;136:624-627.

²³ Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Moreno-Tamayo KM, Acosta-Castillo I, Sosa-Ortiz AL, Gutiérrez-Robledo LM, Téllez-Rojo MM. Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. *Salud Publica Mex* 2013;55 supl 2:S323-S331.