



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
PETRÓLEOS MEXICANOS**

**Evaluación del riesgo de toxicidad severa a la
quimioterapia mediante el modelo predictivo del
Cancer Aging Research Group (CARG) en pacientes
adultos mayores de 65 años con neoplasias
hematológicas en el Hospital Central Norte de Pemex**

TESIS

**PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
GERIATRÍA**

**PRESENTA:
ESTRELLA NOBLE OLIVARES**

**ASESOR DE TESIS
DR. LUIS FERNANDO PÉREZ JACOBO**

Ciudad de México, Junio 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. LUIS RAÚL LÓPEZ CONDE CARRO
DIRECTOR MÉDICO

DRA. ADRIANA ELENA JAIMES GONZÁLEZ
JEFE DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN

DRA. LILIANA GIL SALAZAR
PROFESOR TITULAR ANTE LA UNAM

DR. LUIS FERNANDO PÉREZ JACOBO
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Susana y Edilberto, por siempre apoyar todas mis decisiones.

A mis maestros, especialmente, al Dr. Pérez Jacobo, por compartirme sus conocimientos.

A Pablo, por ser mi amigo y maestro, y, sobre todo, por ser mi compañero de vida y quien impulsa la misma.

CONTENIDO

RESUMEN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
OBJETIVOS	8
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
INTRODUCCIÓN.....	9
CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD A LA QUIMIOTERAPIA.....	10
HERRAMIENTAS DE PREDICCIÓN DE TOXICIDAD A LA QUIMIOTERAPIA..	11
MODELO DE PREDICCIÓN DE TOXICIDAD A LA QUIMIOTERAPIA DEL CANCER AGING RESEARCH GROUP (CARG)	12
FACTORES DE RIESGO PROPIOS DEL ENVEJECIMIENTO Y CONDICIONES ESPECIALES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.....	13
<i>Comorbilidades</i>	13
<i>Cognición</i>	14
HIPÓTESIS	15
METODOLOGÍA.....	16
DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	16
TIPO DE MUESTREO.....	16
UNIVERSO	16
TAMAÑO DE LA MUESTRA	16
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	16
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	16
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	16
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	17
VARIABLES INDEPENDIENTES:.....	18
COVARIABLES:	19
VARIABLE DEPENDIENTE:	19
ASPECTOS ÉTICOS Y DE SEGURIDAD	20
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
RESULTADOS.....	22
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES.....	22
VARIABLES DE LA VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL	24
PRESENTACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA	26
GRADOS Y TIPOS DE TOXICIDAD A LA QUIMIOTERAPIA	27

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TOXICIDAD	28
ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADO	29
CONCLUSIONES.....	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

RESUMEN

Introducción: La quimioterapia es el tratamiento de elección en la mayoría de las neoplasias hematológicas y cerca de la mitad de los adultos mayores con cáncer experimentan toxicidad grave relacionada al tratamiento. El modelo de predicción de toxicidad a la quimioterapia del Cancer Aging Research Group (CARG) es una escala validada para pacientes con neoplasias. Incluye 11 ítems e identifica pacientes de bajo, moderado y alto riesgo de sufrir eventos adversos graves (grado 3 o mayor).

Objetivo: Determinar si la herramienta de predicción de riesgo de toxicidad a la quimioterapia del CARG es útil para evaluar el riesgo de toxicidad severa en pacientes adultos mayores de 65 años con alguna neoplasia hematológica en el Hospital Central Norte de PEMEX.

Metodología: Estudio retrospectivo, analítico, observacional y longitudinal de un grupo de pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de alguna neoplasia hematológica candidatos a tratamiento con quimioterapia.

Resultados:

Conclusiones: La escala del CARG es útil para evaluar el riesgo de toxicidad severa en pacientes mayores de 65 años con neoplasias hematológicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital Central Norte de Pemex existen aproximadamente más de 500 pacientes adultos mayores con diagnóstico de alguna neoplasia hematológica. En los últimos 5 años se han aplicado más de 550 tratamientos y la cifra exacta de pacientes que generan toxicidad a la quimioterapia supera más del 50%.

Los cambios fisiológicos asociados a la edad, la disminución de la reserva fisiológica en los sistemas orgánicos, los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como la comorbilidad, estado cognitivo, nutricional, funcional y la presencia de síndromes geriátricos generan un impacto significativo en la farmacología de los antineoplásicos.

Lo anterior condiciona baja tolerancia y respuesta a la quimioterapia, poniendo en riesgo al paciente adulto mayor de generar toxicidad severa a la quimioterapia, pudiendo variar desde una presentación clínicamente significativa que no amenacen la vida de forma inmediata hasta eventos que amenacen la vida y requieran intervención urgente.

Predecir el riesgo de toxicidad a la quimioterapia antes de iniciar un nuevo tratamiento es útil para identificar pacientes vulnerables que pudieran beneficiarse de una reducción de dosis o de un cambio de fármaco, con la finalidad de disminuir los efectos adversos fatales relacionados con el tratamiento.

Por lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿La herramienta de predicción de riesgo de toxicidad a la quimioterapia del CARG es útil para evaluar el riesgo de toxicidad severa en pacientes adultos mayores de 65 años con alguna neoplasia hematológica en el Hospital Central Norte de PEMEX?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar si la herramienta de predicción de riesgo de toxicidad a la quimioterapia del CARG es útil para evaluar el riesgo de toxicidad severa en pacientes adultos mayores de 65 años con alguna neoplasia hematológica en el Hospital Central Norte de PEMEX.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2. Describir los tipos de toxicidad a la quimioterapia más frecuentes en adultos mayores de 65 años con neoplasias hematológicas

3. Describir la prevalencia de eventos relacionados con toxicidad a la quimioterapia en pacientes adultos mayores de 65 años con neoplasias hematológicas tras su primer ciclo de quimioterapia

4. Realizar diferentes correlaciones entre la presencia de toxicidad severa con la distintas covariables (síndromes geriátricos,

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia es el tratamiento de elección en la mayoría de las neoplasias hematológicas y cerca del 50% de los adultos mayores con cáncer experimentan toxicidad grave (grado 3 o mayor) relacionada con el tratamiento. Esta toxicidad aumenta el riesgo de ingresos hospitalarios no planeados, mala calidad de vida, mala percepción de la salud y mayor mortalidad durante el tratamiento.

Con el envejecimiento, los cambios en la farmacocinética y farmacodinámica, así como la baja tolerancia de los tejidos, conducen a un estrecho margen terapéutico e incremento en el riesgo de toxicidad. Los principales datos disponibles sobre la eficacia y toxicidad de los tratamientos antineoplásicos en ancianos provienen de ensayos clínicos; sin embargo, la inclusión de pacientes mayores de 65 años es menos del 20 %, y de mayores de 75 años es menor del 10 %; además, los pacientes de los estudios son seleccionados con mejor estado de salud y están sujetos a un seguimiento más estrecho que en la vida real (1).

Los ensayos clínicos han demostrado que los adultos mayores con cáncer pueden beneficiarse del tratamiento con quimioterapia en la misma medida que los individuos más jóvenes, siempre y cuando la dosis y la intensidad de la quimioterapia sea administrada en la forma adecuada.

Es importante determinar el riesgo de toxicidad a la quimioterapia en pacientes adultos mayores antes de someterse al tratamiento, esto con la finalidad de identificar individuos vulnerables que se pudieran beneficiar de intervenciones para la disminución de los efectos adversos. (756).

CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD A LA QUIMIOTERAPIA

Los quimioterápicos ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas, derivadas de células sanas y que comparten con éstas procesos metabólicos y funcionales, por lo que cualquier fármaco que actué sobre ellas también lo hará en mayor o menor grado sobre todas las demás células del organismo. De ahí que los tratamientos quimioterápicos asocian una serie de efectos más o menos graves, sobre el resto del organismo denominándose efectos tóxicos o secundarios. Las células más afectadas por el efecto citotóxico de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la multiplicación celular a gran velocidad, como son las de los folículos pilosos, de la médula ósea, el tubo digestivo y el sistema reproductor. (345)

La gravedad de los efectos secundarios de la quimioterapia es un tema muy estudiado por las sociedades oncológicas. El Instituto Nacional del Cáncer ha desarrollado una definición de consenso, la cual se plasma en el documento Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) y actualmente está vigente la quinta versión. (2)

Las toxicidades relacionadas con el tratamiento oncológico se clasifican en dos grandes grupos: hematológicas y no hematológicas, y de acuerdo a la versión 5.0 del CTCAE se clasifican en 5 grados según su severidad:

Grado 1: Leve; asintomático o síntomas leves; requiere observaciones clínicas o diagnósticas solamente; intervención no indicada.

Grado 2: Moderada; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limita las actividades instrumentales de la vida diaria ajustada por edad.

Grado 3: Grave o clínicamente significativa pero no amenaza la vida de forma inmediata; Indicada la hospitalización o prolongación de la misma, incapacitando o limitando el autocuidado para las actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: Toxicidad que amenaza la vida y requiere una intervención urgente.

Grado 5: Muerte relacionada con un efecto secundario.

La toxicidad hematológica incluye leucocitosis, síndrome urémico hemolítico, neutropenia, neutropenia febril, anemia y trombocitopenia; mientras que la toxicidad no hematológica incluye la presencia de náuseas y vómitos, mucositis, disfagia, diarrea, astenia, fatiga, desórdenes cardíacos, trastornos laberínticos y del oído, desórdenes endocrinos, alteraciones gastrointestinales, alteraciones hepatobiliares, del sistema inmune, infecciones, trastornos del metabolismo y nutrición, alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo, neoplasias benignas, alteraciones del sistema nervioso central y desórdenes psiquiátricos entre otras.

HERRAMIENTAS DE PREDICCIÓN DE TOXICIDAD A LA QUIMIOTERAPIA

En la literatura existen varios modelos de predicción de toxicidad al tratamiento con quimioterapia en pacientes ancianos. La mayoría incluye dominios obtenidos de la valoración geriátrica integral, parámetros bioquímicos, variables sociodemográficas, tipo de neoplasia y régimen de tratamiento (2-5).

Estas herramientas ayudan a distinguir entre pacientes de bajo y alto riesgo que se pudieran beneficiar de ajustes en la dosis o cambio en el agente quimioterapéutico, especialmente los ancianos frágiles, edad superior a 85 años, dependientes en una o más actividades básicas de la vida diaria y la presencia de tres o más enfermedades asociadas o síndromes geriátricos.

Las dos más conocidas son el modelo de predicción de toxicidad a la quimioterapia del Cancer Aging Research Group (CARG) y el Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score.

MODELO DE PREDICCIÓN DE TOXICIDAD A LA QUIMIOTERAPIA DEL CANCER AGING RESEARCH GROUP (CARG)

Es una herramienta validada por Hurria et al. en el año 2016 que predice toxicidad grado III o mayor en pacientes adultos mayores con cáncer (3).

El modelo de predicción de toxicidad se desarrolló a partir de un estudio longitudinal prospectivo que incluyó 500 pacientes adultos mayores de 65 años de 8 instituciones hospitalarias diferentes.

Se eligieron pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de tumor sólido programados para iniciar un nuevo régimen de tratamiento con quimioterapia.

Este modelo incluye 11 variables prequimioterapia: edad, tipo de cáncer, dosis de quimioterapia planeada, número de fármacos empleados en el tratamiento, valor de hemoglobina, creatinina sérica, autopercepción de la audición, número de caídas en los últimos 6 meses, capacidad para manejar su medicación, limitación en caminar una cuadra y limitación física y emocional.

A cada variable se le asigna un valor numérico (ver anexo 1), el puntaje obtenido puede ser dentro del rango de 0 a 19 puntos, confiriendo mayor riesgo los mayores puntajes.

La cohorte fue dividida en tres categorías de acuerdo al puntaje obtenido de la siguiente forma: bajo riesgo (0 a 5 puntos), riesgo intermedio (6 a 9 puntos) y riesgo alto (10 a 19 puntos).

Existe un estudio reciente que evaluó el riesgo de toxicidad a la quimioterapia mediante la herramienta CARG, específicamente en pacientes con neoplasias hematológicas. Se incluyeron 34 pacientes con neoplasias mieloides, 35 con linfoma y 28 con neoplasias de células plasmáticas (6). En este estudio se concluyó que la toxicidad de grado 3-5 se asoció de forma univariable con la supervivencia

global y se sugiere que la evaluación del riesgo de toxicidad severa mediante la herramienta del CARG está indicada en pacientes con neoplasias hematológicas.

FACTORES DE RIESGO PROPIOS DEL ENVEJECIMIENTO Y CONDICIONES ESPECIALES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Con el envejecimiento se dan unos cambios fisiológicos que afectan todos los sistemas, en especial aquellos involucrados en el metabolismo —como el hígado y el riñón, principalmente en este último (7)—, por lo que se deben ajustar las terapias, las dosis e intervalos teniendo en cuenta dichos cambios y condiciones médicas asociadas, evitando las interacciones farmacológicas con los medicamentos de uso crónico para el control de las comorbilidades. Estas interacciones son capaces de modificar la eficacia y la toxicidad de los antineoplásicos, pero también de los medicamentos recibidos para el tratamiento de sus comorbilidades. El volumen de distribución puede modificarse en pacientes con anemia e hipoalbuminemia, afecciones que se detectan con frecuencia en los ancianos.

Comorbilidades

El 50 % de los pacientes con cáncer y edad entre 50 y 74 años sufren, al menos, una comorbilidad que llega al 60 % en los mayores de 75 años (7). En una revisión sistemática de la literatura que analizó 34 estudios que incluyeron 866 pacientes con cáncer y edad ≥ 70 años, se observó que aquellos con comorbilidades tenían menos probabilidades de recibir quimioterapia (OR = 0,25-0,99), y si lo hicieron, desarrollaron grados de toxicidad grado 3-4 con mayor frecuencia, con demoras y reducciones de dosis. También se observó una supervivencia general más baja en pacientes con comorbilidad (OR = 0,99-2,42) (1). Esto es importante en el escenario adyuvante, ya que los pacientes con comorbilidades pueden no vivir lo suficiente como para beneficiarse de un tratamiento adyuvante. Además, la quimioterapia es

capaz de exacerbar las comorbilidades previas, lo que afectaría negativamente la calidad de vida.

Cognición

Hay posibilidades de que los problemas cognitivos potencien la toxicidad severa relacionada con la quimioterapia, debido a información inexacta del estado de toxicidad de los ciclos previos, lo que puede impedir la modificación a la dosis adecuada. Entre los pacientes con alteraciones cognitivas, la incapacidad de informar la aparición de la toxicidad relacionada con la quimioterapia aumenta el riesgo de toxicidad severa, descompensa la comorbilidad e, incluso, ocasiona la muerte (8).

Es necesario comprender esta asociación utilizando herramientas de detección cortas y validadas. En adultos mayores con cáncer, los estudios han demostrado que la función cognitiva desempeña un papel importante en el riesgo de toxicidad por quimioterapia y la supervivencia general. Jayani et al. (9) encontraron un deterioro cognitivo potencial, definido por un puntaje del Blessed Orientation Memory and Concentration Test (BOMC) entre 5 y 10 puntos, en adultos mayores con cáncer y una educación más baja asociada con un mayor riesgo de toxicidad severa. No obstante, se necesitan estudios futuros para validar estos hallazgos. Los médicos deben considerar las pruebas cognitivas antes del tratamiento para estos pacientes vulnerables.

HIPÓTESIS

H1: La escala del CARG es útil para evaluar el riesgo de toxicidad severa en pacientes mayores de 65 años con neoplasias hematológicas.

H2: La escala del CARG NO es útil para evaluar el riesgo de toxicidad severa en pacientes mayores de 65 años con neoplasias hematológicas.

METODOLOGÍA

DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, de tipo analítico, realizado durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2021, en el hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico, a conveniencia.

UNIVERSO

Todos los pacientes adultos mayores atendidos en el servicio de hematología entre los años 2010 y 2021 portadores de alguna neoplasia hematológica de reciente diagnóstico, de cualquier tipo o en cualquier estadio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron 70 pacientes hombres y mujeres.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Edad mayor o igual a 65 años, pacientes candidatos a iniciar tratamiento con quimioterapia.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Incumplimiento de criterios de inclusión. Pacientes con antecedentes de tratamiento previo con cualquier tipo de quimioterapia.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con valoración geriátrica incompleta o con datos/parámetros bioquímicos incompletos en el expediente electrónico.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN y/o CODIFICACIÓN
Edad	Número de años cumplidos al momento del ingreso	Cuantitativa, discreta	Años
Género	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Categoría, nominal	0) Masculino 1) Femenino
Tipo de neoplasia	Diagnóstico hematológico antes del inicio de la quimioterapia	Categoría, nominal	0) Gastrointestinal o genitourinaria 1) Otro
Dosis de quimioterapia planeada	Tipo de dosis utilizada según la cantidad de fármaco calculado por edad y peso	Categoría, nominal	0) Estándar 1) Reducida
Número de fármacos de quimioterapia	Número de agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de un paciente con neoplasia hematológica	Cuantitativa, discreta	Número entero
Hemoglobina <12mg/dL	Reporte del valor de hemoglobina inferior a 12mg/dL, justo antes del inicio de la quimioterapia.	Categoría, dicotómica	0) Sí 1) No
Tasa de filtrado glomerular menor a 30ml/min/1.73	Tasa de filtrado glomerular que toma en cuenta el valor de creatinina, edad y sexo, calculada con la fórmula del CKD-EPI.	Categoría, dicotómica	0) Sí 1) No
Audición	Opinión de un individuo sobre la calidad en la percepción de sonidos de otra persona	Categoría, ordinal	0) Excelente 1) Buena 2) Moderada 3) Mala 4) Ausente
¿Más de 3 caídas en 6 meses?	Número de veces que una persona ha aparecido en el suelo desde su plano de sustentación, de forma involuntaria, en los últimos 6 meses	Categoría, dicotómica	0) Sí 1) No
Ayuda para la toma de medicamentos	Presencia de requerimiento de ayuda para la autoadministración	Categoría, dicotómica	0) Sí 1) No

	del tratamiento propuesto por un médico		
¿Cuánto limita su salud caminar una calle?	Intensidad en la que la salud física impide recorrer una calle completa	Categórica, nominal	0) Nada 1) Algo 2) Todo
¿Qué tanto limita su salud realizar actividades sociales?	Opinión de un individuo sobre la incapacidad de realizar actividades sociales a consecuencia de la condición de enfermedad	Categórica, ordinal	0) Nada 1) Un poco 2) Alguna parte del tiempo 3) Totalmente
Riesgo de toxicidad severa a la quimioterapia según el modelo del CARG	Modelo de predicción de riesgo de toxicidad a la quimioterapia que incluye 11 variables y clasifica a los pacientes en 3 grupos de acuerdo con la severidad del evento adverso. (Ver anexo 1).	Categórica, ordinal	0) Riesgo bajo 1) Riesgo intermedio 2) Riesgo alto
Grado de toxicidad a la quimioterapia	Terminología descriptiva del Instituto Nacional del Cáncer que clasifica en 5 grados dependiendo de su severidad a los efectos secundarios derivados del tratamiento con quimioterapia.	Categórica, nominal	0) Grado 1 1) Grado 2 2) Grado 3 3) Grado 4 4) Grado 5
Toxicidad severa	Presencia de toxicidad grado 3, 4 o 5 durante el tratamiento con quimioterapia.	Categórica, dicotómica	0) Sí 1) No

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Edad, tipo de neoplasia, dosis de quimioterapia planeada, números de fármacos de quimioterapia, hemoglobina, creatinina, ¿Cómo es su audición?, Número de caídas en los últimos 6 meses, ¿Necesita ayuda para tomar sus medicamentos?, ¿Su salud física lo limita a caminar una calle?, ¿Qué tanto interfiere su salud física o emocional en sus actividades sociales?
- Riesgo de toxicidad severa a la quimioterapia según el modelo del CARG.
- Puntuación de la herramienta del CARG.

COVARIABLES:

Demográficas: edad, sexo.

Valoración funcional: Karnofsky, ECOG, Índice de KATZ.

Evaluación de la comorbilidad: CIRS-G, diabetes, hipertensión, hipotiroidismo, EPOC, ICC.

Síndromes geriátricos: polifarmacia, depresión, estreñimiento, fenotipo de fragilidad de Rockwood, movilidad, deterioro cognitivo.

Variables bioquímicas: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, hematocrito, plaquetas, creatinina, DHL.

VARIABLE DEPENDIENTE:

Toxicidad severa.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE SEGURIDAD

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: SIN RIESGO

No se requiere de uso de consentimiento informado ya que se trata de una investigación retrospectiva.

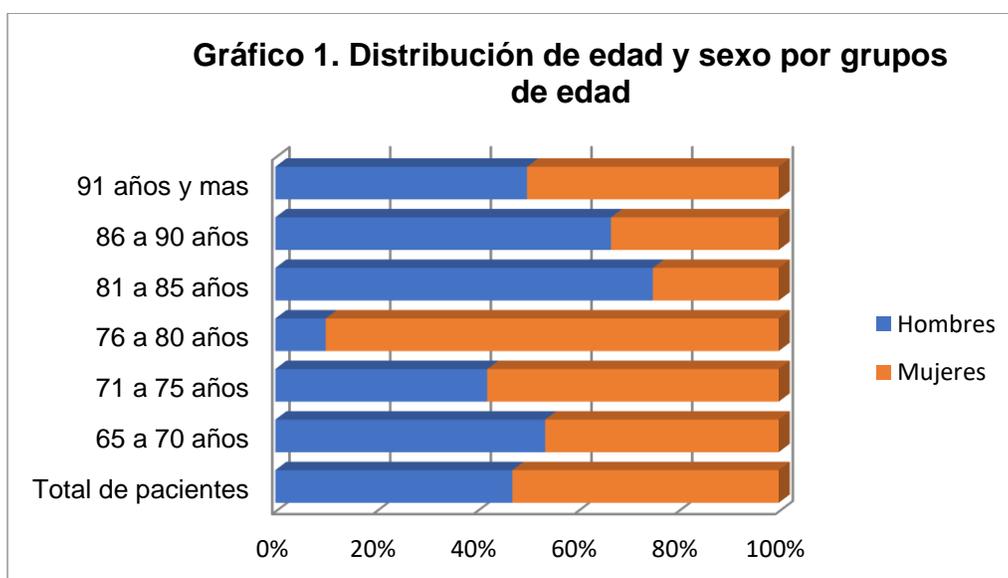
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

OBJETIVOS	VARIABLES	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Determinar si la herramienta de predicción de riesgo de toxicidad a la quimioterapia del CARG es útil para evaluar el riesgo de toxicidad severa en pacientes adultos mayores de 65 años con alguna neoplasia hematológica en el Hospital Central Norte de PEMEX	<p>Independientes: Riesgo de toxicidad a la quimioterapia según el modelo del CARG</p> <p>Dependiente: Toxicidad severa</p>	Chi cuadrada de Pearson
Describir los tipos de toxicidad a la quimioterapia más frecuentes en adultos mayores de 65 años con neoplasias hematológicas	Toxicidad hematológica Toxicidad no hematológica	Medidas de tendencia central, frecuencias
Describir la prevalencia de eventos relacionados con toxicidad a la quimioterapia en pacientes adultos mayores de 65 años con neoplasias hematológicas tras su primer ciclo de quimioterapia	Toxicidad a la quimioterapia	Frecuencia
Realizar diferentes correlaciones entre la presencia de toxicidad severa y covariables.	<p>Independiente: Covariables (Ver operacionalización de las variables)</p> <p>Dependiente: Toxicidad severa</p>	Regresión logística simple multivariada

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Se incluyeron un total de 70 pacientes con diagnóstico de alguna neoplasia hematológica; el rango de edad estudiado fue de 65 a 91 años, con una media de edad de 73 años (± 7.2). El sexo predominante de los participantes fue el sexo femenino con un 52.9% (n=37). La distribución de edad y sexo por grupos de edad se puede observar en el gráfico 1.



Se incluyeron pacientes con los diagnósticos de linfoma no Hodgkin de células grandes B (n=32, 45.7%), mieloma múltiple (n=7, 10%), leucemia linfocítica crónica (n=5, 7.1%), leucemia mieloide aguda (n=4, 5.7%), linfoma no hodgkin folicular (n=4, 5.7%), leucemia mieloide crónica (n=3, 4.3%), linfoma de hodgkin celularidad mixta (n=3, 4.3%), linfoma anaplásico de células B (n=3, 4.3%), linfoma no hodgkin de zona marginal (n=2, 2.9%), entre otros (Ver gráfico 2).



Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (55.7%, n=39), diabetes mellitus (42.9%, n=30), hipotiroidismo (17.1%, n=12) y depresión (14.3%, n=10). (ver Tabla 1). Se calculó la carga de multimorbilidad mediante la Escala de Comorbilidad Geriátrica (CIRS-G), obteniendo puntajes que van desde los 4 hasta los 28 puntos, con una mediana de 11 puntos; el grupo de edad con mayor multimorbilidad fue el de 90 años y más.

Tabla 1. Características demográficas		
	n (%)	Valor de <i>P</i>
Edad		
65-70	28 (40)	0.059*
71-75	19 (27.1)	
76-80	10 (14.3)	
81-85	8 (11.4)	
86-90	3 (4.3)	
>90	2 (2.9)	
Sexo		
Masculino	33 (47.2)	0.538
Femenino	37 (52.8)	
<i>....continuación tabla 1</i>		
Tipo de neoplasia		

LNHCGB	32 (45.7)	0.335
MM	7 (10)	
LLC	5 (7.1)	
LNHF	4 (5.7)	
LMA	4 (5.7)	
LMC	3 (4.3)	
LHCM	3 (4.3)	
LACB	3 (4.3)	
LNHZM	2 (2.9)	
LCTP	2 (2.9)	
Otros	5 (7.1)	
Comorbilidades		
HAS	39 (55.7)	0.418
DM	30 (42.9)	0.337
Hipotiroidismo	12 (17.1)	0.370
Depresión	10 (14.3)	0.071*
Deterioro cognitivo	5 (7.1)	0.048*
EPOC	5 (7.1)	0.409
ICC	5 (7.1)	0.409
DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensión Arterial Sistémica; LLC: Leucemia Mieloide Crónica; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LNHCGB: Linfoma No Hodgkin de células grandes B; LNHF: Linfoma No Hodgkin Folicular; LNHZM: Linfoma No Hodgkin de Zona Marginal; MM: Mieloma Múltiple.		

VARIABLES DE LA VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

En la evaluación de la funcionalidad, encontramos que el 58.5% (n=41) de los pacientes eran totalmente independientes para actividades básicas de la vida diaria (KATZ A), mientras el 4.2% (n=3) eran dependientes en 4,5 o 6 actividades básicas (KATZ E, F y G respectivamente). El 38.5% (n=37) tuvo un ECOG de 1 punto, igualmente 37 pacientes tuvieron un ECOG de 2. El promedio de la puntuación KARNOFSKY fue de 76.28; un 57.14% (n=40) tuvo una puntuación igual o mayor a 80 puntos.

En la evaluación de la movilidad y desplazamiento, el 61.4% (43) tenía movilidad autónoma, el 35.6 (n=25) necesitaba auxiliar para la marcha (bastón, andadera o silla de ruedas, y el resto (2.8%, n=2), estaba inmóvil por postración crónica.

En la evaluación de los síndromes geriátricos, el 20% (n=14) presentó polifarmacia, el 37.1% (n=26) presentó estreñimiento, el 44.2% (n=31) déficit auditivo y el 30% (n=21) presentó 3 caídas o más en los últimos 6 meses.

En la evaluación de la fragilidad mediante el fenotipo de Rockwood encontramos que el 25.7% (n=18) eran pacientes fit o robustos, 21 pacientes eran pre-frágiles (30%). 44% presentó fragilidad, de los cuales 13 pacientes en grado leve, 11 pacientes fragilidad moderada, 3 pacientes fragilidad grave, y el resto de pacientes fragilidad muy grave. (Ver tabla 2).

Tabla 2. Síndromes geriátricos y valoración geriátrica integral		
		Valor de <i>P</i>
Funcionalidad		
Índice de KATZ % (n)		
A	58.5 (41)	0.045*
B	20 (14)	
C	10 (7)	
D	7.1 (5)	
E	1.4 (1)	
F	1.4 (1)	
G	1.4 (1)	
Karnofsky media (rango)	76.28 (40-100)	0.050
ECOG % (n)		0.028*
0	7.1 (5)	
1	38.5 (27)	
2	38.5 (27)	
3	14.2 (10)	
4	1.42 (1)	
Movilidad %(n)		0.103
Autónoma	61.4 (43)	
Bastón	17.1 (12)	
Andadera	2.8 (2)	
Silla de ruedas	15.7 (11)	
Inmóvil	2.8 (2)	
Multimorbilidad		.009*
CIRS-G media (rango)	14.3 (4-28)	
0-10 puntos % (n)	24.2 (17)	
11-20 puntos	61.4 (43)	

21 -28 puntos	14.2 (10)	
Polifarmacia % (n)	20 (14)	0.586
Estreñimiento	37.1 (26)	0.013*
Déficit auditivo	44.2 (31)	0.007*
Caídas >3 en seis meses % (n)	30 (21)	0.001*
Fragilidad % (n) Rockwood	4 (3-8)	0.032*
Fit	25.7 (18)	
Prefrágil	30 (21)	
Leve	18.5 (13)	
Moderada	15.7 (11)	
Grave	4.1 (3)	
Muy grave	5.7 (4)	

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA

En cuanto a presentación clínica, el 70% (n=50) presentó astenia y adinamia, el 48.6% (n=34) presentó adenomegalias y un 47.1% (n=33) dolor. La mayoría de los pacientes (n=39, 55.7%) no presentaron síntomas B (pérdida de peso, diaforesis, fiebre).

Otros signos y síntomas encontrados fueron sangrados, infecciones y citopenias; el 15.7% (n=11) fueron asintomáticos y el diagnóstico se sospechó por estudios de sangre o de imagen de forma incidental. (Ver gráfico 3).

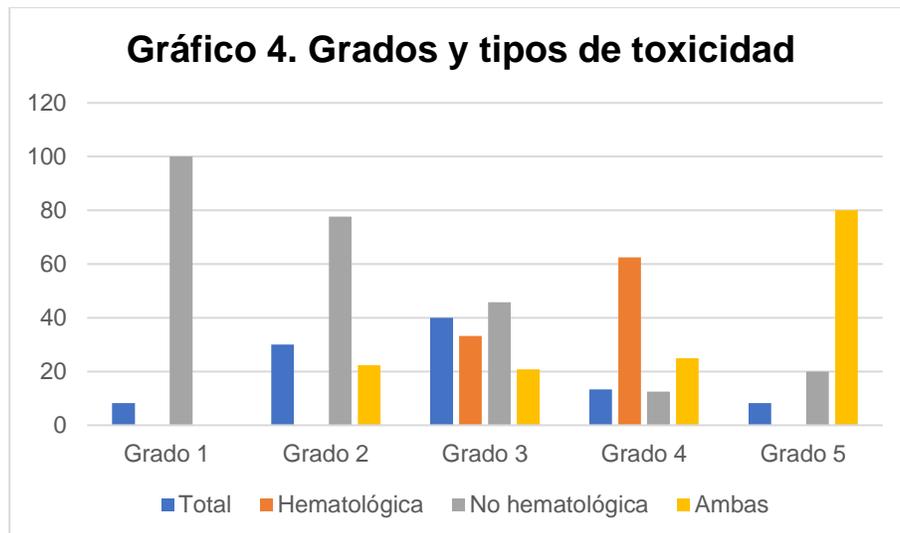
El tiempo promedio de duración de los síntomas hasta el diagnóstico médico fue de 6 meses; el 82.8% (n=58) tardó 2 meses o más hasta el diagnóstico. La presentación bioquímica y valores de laboratorio se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Presentación bioquímica		
Variable	Media	P
Leucocitos	8.7	0.651
Hemoglobina	14.5	0.791
Neutrófilos	4.9	0.150
Linfocitos	3.09	0.240
Hematocrito	39.17	0.000*
Plaquetas	270.7	0.160
Creatinina	2.1	0.856
Sodio	138.5	0.391
Potasio	4.1	0.368
DHL	416.09	0.949

GRADOS Y TIPOS DE TOXICIDAD A LA QUIMIOTERAPIA

Del total de pacientes, el 85.7% (n=60) presentó toxicidad a la quimioterapia, y de éstos, el 61.6% (n=37) presentó toxicidad grado 3 o mayor (toxicidad severa).

El tipo de toxicidad más frecuente fue la no hematológica (58.3%, n=35), seguida de la hematológica (21.6%, n=13); solo 12 pacientes (20%) presentaron ambas toxicidades. La distribución del tipo de toxicidad de acuerdo con los grados se puede observar en el gráfico 4.



Dentro de los signos y síntomas más frecuentes presentados en pacientes con toxicidad severa se incluyó sangrado de tubo digestivo alto, infecciones respiratorias y urinarias, náuseas, vómitos, prurito, dolor, neutropenia febril, anemia severa, trombocitopenia, entre otras. En 12 pacientes se requirió hacer disminución de dosis, y en 2 pacientes suspensión de la quimioterapia.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TOXICIDAD

Para determinar si la herramienta del CARG es útil para evaluar el riesgo de toxicidad severa (toxicidad grado 3, 4 o 5) se utilizó la prueba estadística chi cuadrada de Pearson, en donde se compararon las variables incluidas en el CARG (independientes) contra la variable dependiente (toxicidad severa).

Encontramos que la audición disminuida, el mayor número de caídas, la limitación al caminar, y la presencia de anemia tienen asociación estadísticamente significativa de grado moderado; por otra parte, la edad, la ayuda en la medicación y la menor dosis de quimioterapia tuvieron una asociación estadísticamente significativa de grado débil. El resto de las variables no tuvieron correlación estadísticamente significativa (Ver tabla 4).

Al comparar el puntaje total del CARG y el riesgo (bajo, moderado, alto) contra la toxicidad severa, se observó una relación estadísticamente significativa de grado fuerte. El riesgo de la toxicidad aumentó con el aumento de la puntuación de riesgo

Tabla 4. Variables de CARG			
Variables incluidas en el CARG	Valor de P	Correlación de Pearson	Grado de significancia
Edad	0.059*	0.237	Débil
Tipo de neoplasia	0.335	0.125	-
Dosis de quimioterapia	0.028*	-0.275	Débil
Número de fármacos de quimioterapia	0.303	0.131	-
Hemoglobina <11	0.001	0.395	Moderada
TFG <30ml/min/1.73	0.397	0.108	-
Audición mala o perdida	0.007*	0.333	Moderada
>3 caídas en los últimos 6 meses	0.001*	0.390	Moderada
Ayuda para tomar sus medicamentos	0.016*	0.299	Débil
Movilidad limitada	0.001*	0.402	Moderada
Limitación social	0.220	0.156	-
Puntaje CARG	0.000*	0.544	Fuerte
Riesgo CARG	0.000*	0.510	Fuerte
Grado de toxicidad	0.000*	0.80	Fuerte

*La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral).

ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADO

En el análisis de regresión logística multivariado se encontró que las variables predictoras de toxicidad severa fueron KATZ, ECOG, depresión, deterioro cognitivo, CIRS-G, estreñimiento, fragilidad y hematocrito.

DISCUSIÓN

Las patologías de origen tumoral son más frecuentes en la población adulta mayor; no obstante, el que dicha población tenga menos oportunidades de acceder a estudios diagnósticos e intervenciones terapéuticas impacta en la respuesta clínica a las distintas terapias que existen para tratar el cáncer, sumado al riesgo de toxicidad con la quimioterapia tradicional o con los esquemas de la inmunoterapia o terapia dirigida, que pueden generar toxicidad en menor grado, principalmente cardiovascular, hematológica, gastrointestinal y de piel (888). Teniendo en cuenta lo anterior se ha intentado avanzar en la predicción del riesgo de toxicidad a la quimiorradioterapia con diferentes modelos basados en cálculos clínicos y paraclínicos, muchos de los cuales se desprenden de la valoración geriátrica.

La valoración geriátrica integral ha demostrado ser una herramienta eficaz para detectar pacientes en riesgo y las herramientas de cribado, han demostrado ser eficaces en la selección de pacientes que más se pueden beneficiar de una valoración geriátrica integral específica. (147, 231).

Los trabajos que han intentado la validación externa de las herramientas de predicción de toxicidad nacen con un problema fundamental, que es la definición y obtención del evento. La ponderación de la toxicidad, pese a estar categorizada por las CTCAE v4.0 de forma clara y concisa, presenta ciertas clasificaciones con importante carga subjetiva como la astenia, disnea, o síntomas digestivos. Impactan de forma diferente en los pacientes y se recogen de forma diversa por parte de los profesionales sanitarios. Los trabajos que han intentado la validación externa de las herramientas de predicción de toxicidad nacen con un problema fundamental, que es la definición y obtención del evento. La ponderación de la toxicidad, pese a estar categorizada por las CTCAE v5.0 de forma clara y concisa, presenta ciertas clasificaciones con importante carga subjetiva como la astenia, disnea, o síntomas digestivos. Impactan de forma diferente en los pacientes y se recogen de forma diversa por parte de los profesionales sanitarios.

La toxicidad debe ser evaluada en cuanto a severidad, frecuencia y duración, teniendo en cuenta que tiene dos dimensiones una subjetiva y otra objetiva. Es importante conocer los efectos secundarios asociados a cada tipo de fármaco quimioterápico, para de esta manera prevenir la aparición de toxicidad lo que permita tener un buen control sintomático y una mayor calidad de vida.

Las neoplasias malignas hematológicas son enfermedades típicas de los ancianos. En México, las neoplasias malignas en pacientes mayores de 60 años representan 60% de las neoplasias malignas recientemente diagnosticadas, mientras que, en Alemania, se reporta una prevalencia del 30% de pacientes mayores de 75 años, con neoplasias hematológicas (655).

Cifras del INEGI (987), reportan que los tumores linfoides, de órganos hematopoyéticos y tejidos a fines ocupan el cuarto lugar en prevalencia de todos los tipos del cáncer en México (987). La prevalencia aumenta el doble después de los 60 años, disminuyendo paulatinamente después de los 80 años. En cuanto al sexo, la mayor prevalencia se observó en el sexo femenino, al igual que en esta muestra de pacientes (52.8%).

En el estudio de Gosch et al. (655) la mediana de edad al diagnóstico de mieloma múltiple fue de 75 años, mientras que la leucemia mieloide aguda, linfoma no Hodgkin de células grandes B y leucemia linfocítica crónica la mediana fue de 70 años. En este estudio, existieron cifras similares, con una mediana de edad global de 73 años, siendo el grupo de 65 a 70 años el de mayor prevalencia (40%).

Las neoplasias hematológicas reportadas de forma más frecuente en el anciano son los linfomas no Hodgkin, el mieloma múltiple, las leucemias linfocíticas crónicas, entre otras (655). A nivel mundial, el mieloma múltiple representa el 17% de todas las neoplasias hematológicas (398), sin embargo, en este trabajo, se encontró una prevalencia significativamente mayor en el grupo de los linfomas no Hodgkin, sobre todo de células grandes B. No podríamos concluir que es la neoplasia hematológica

que más predomina en PEMEX Norte, ya que en el proceso de selección de pacientes se eliminaron pacientes con otros diagnósticos.

VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

La población adulta mayor tiene la característica de una alta coexistencia de comorbilidades, que pueden influir razonablemente en el aumento de la toxicidad a la quimioterapia, sobre todo, por la interacción farmacológica que tiene el tratamiento de cada enfermedad. En esta muestra de pacientes, predominó

Los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de fragilidad, motivo por el cual los torna mas vulnerables a los efectos secundarios de la quimioterapia y rara vez son candidatos a dosis altas de agentes quimioterapéuticos. En esta población, encontramos una prevalencia de fragilidad del

TOXICIDAD A LA QUIMIOTERAPIA

Destaca en nuestro estudio una frecuencia del

Un dato interesante encontrado en

Son varios los factores que podrían tomarse en cuenta sobre los resultados reportados

Cabe mencionar , que de manera adicional a lo estipulado en el manual de toxicidad, la recolección de los tipos de toxicidad no fueron estipuladas en su totalidad en las notas médicas del sistema del SIAH, por lo que los reportes de toxicad pudieran estar infradiganosticados en esta población.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, algunos datos de la valoración geriátrica integral estuvieron no especificados o reportados literalmente, sobre todo, las variables de funcinalidad (KATZ, ECOG, Karnofsky) t fragilidad (Rockwood, en donde algunos datos fueron inferidos acorde a la información disponible ne todas la notas médicas; cabe señalar, que la mayoría tenían valoraciones integrales

realizadas por el servicio de geriatría, de igual forma, las notas de hematología de primera vez tenían los datos necesarios para extraer la información requerida

TOCIXIDAD POR

La toxicidad a la quimioterapia es multifactorial, y no depende exclusivamente de factores inherentes al fármaco o al curso agresivo de la enfermedad. Es un proceso dinámico y complejo que involucra muchas variables, en donde la funcionalidad

Dentro de las limitaciones de este trabajo se encuentra el tipo de estudio, ya que al tratarse de un estudio retrospectivo puede ser fuente de sesgos de información; igualmente, algunas herramientas para la valoración de la funcionalidad (KATZ, Karnofsky, ECOG, Rockwood) son de carácter subjetivo, por lo que pudieran tener variaciones de acuerdo con la interpretación de cada investigador.

CONCLUSIONES

La escala del CARG es útil para evaluar el riesgo de toxicidad severa en pacientes mayores de 65 años con neoplasias hematológicas.

Además de las variable incluidas en el CARG, se recomienda realizar una valoración integral completa, ya que, la fragilidad, el puntaje de comorbilidad el CIRS-G, la cognición, la depresión, el número de caídas y la movilidad son aspectos estadísticamente significativos que influyen en la predicción de toxicidad severa en adultos mayores con cáncer hematológicos.

ANEXO 1. MODELO DE PREDICCIÓN DE RIESGO DETOXICIDAD SEVERA A LA QUIMIOTERAPIA DEL CANCER AND AGING RESEARCH GROUP (CARG)

Descripción: Herramienta de 11 ítems que predice el riesgo de toxicidad severa al tratamiento con quimioterapia, desarrollado por Hurria et al en el año 2011.	
VARIABLE	Puntaje
Edad	>72 años = 2 puntos <72 años = 0 puntos
Tipo de neoplasia	Gastrointestinal o genitourinario = 2 puntos Otro tipo de cáncer = 0 puntos
Dosis de quimioterapia planeada	Dosis estándar = 2 puntos Dosis reducida = 0 puntos
Número de fármacos de quimioterapia	Poliquimioterapia = 2 puntos Monoquimioterapia = 0 puntos
Hemoglobina	<11 mg/dL (hombres), <10 mg/dL (mujeres) = 3 puntos ≥11 mg/dL (hombres), ≥10 mg/dL (mujeres) = 0 puntos
Creatinina (Jeliffe)	<34 mL/min = 3 puntos ≥34 mL/min = 0 puntos
¿Cómo es su audición?	Moderada, mala, totalmente perdida = 2 puntos Buena o excelente = 0 puntos
Número de caídas en los últimos 6 meses	≥1 = 3 puntos Ninguna = 0 puntos.
¿Necesita ayuda para tomar sus medicamentos?	Un poco de ayuda / incapaz = 1 punto No necesito ayuda = 0 puntos
¿Cuánto limita su salud física actual caminar una calle?	Alguna limitación / totalmente limitada = 2 puntos Sin limitación = 0 puntos
En los últimos 4 meses ¿Qué tanto interfiere su salud física y/o emocional en sus actividades sociales (visitar amigos, convivir)?	Limitada alguna parte del tiempo o totalmente = 1 punto Limitada un poco de tiempo / sin limitación = 0 puntos
INTERPRETACIÓN 0 a 5 puntos = bajo riesgo 6 a 9 puntos = riesgo intermedio 10 a 19 puntos = riesgo alto	

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés SR, Jiménez Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2019;22(4):457-67
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. National Cancer Institute; 2017.
3. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2366-71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.4327>
4. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, Defelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13):3377-86
5. Moth EB, Kiely BE, Stefanic N, Naganathan V, Martin A, Grimison P, et al. Oncologists' perceptions on the usefulness of geriatric assessment measures and the CARG toxicity score when prescribing chemotherapy for older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(2):210-
6. Rosko A., Wall S., Huang Y., et al. Evaluating the CARG Chemotherapy Toxicity Calculator among older adults newly diagnosed with hematologic malignancy. *Blood*. (2021) 138 (Supplement 1): 1931.
7. Bueso JJ, Jesús M, Cid G, Fernández I, Fernández DT. Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el anciano. En *Tratado de medicina geriátrica*. 2.^a ed. Madrid: Elsevier; 2020. p. 72-82

8. Phaibulvatanapong E, Srinonprasert V, Ithimakin S. Risk factors for chemotherapy-related toxicity and adverse events in elderly Thai cancer patients: a prospective study. *Oncology*. 2018;94(3):149-60. <https://doi.org/10.1159/000485078>

9.- Jayani RV, Magnuson AM, Sun C, Ma H, Tew WP, Mohile SG, et al. Association between a cognitive screening test and severe chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2020; 11(2):284-289. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.10.00>

756. Morales-Alfaro A, Gómez-Moreno C, Soto-Pérez de Celis E, et al. The role of the gerontologist in the assessment and implementation of multidisciplinary interventions among older adults with cancer: a pilot study. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2020;19(4)

345. Beracasa L, Pardo B, Oswaldo S. Treatment-Related Toxicity for Cancer in Older Adults. Literature review. *Universitas Medica*. 2021; 62(1).

147. Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, et al. Evaluation of the Groningen Frailty Indicator and the G8 questionnaire as screening tools for frailty in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013 Jan 1;4(1):32–8

231 Kenis C, Milisen K, Flamaing J, Wildiers H, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (1):19–26.

888. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021.

987. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial del cáncer. Comunicado de prensa Núm. 105/21. México, 2021.

655. Gosch M., Heppner S., Hofmann N. Z Gerontol Geriat 2017 · 50:247–258
Eingegangen: 23. Dezember 2016.