



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Subdivisión de Especializaciones Médicas

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE EN ADULTOS MAYORES:
COMPARACIÓN ENTRE QUIMIOTERAPIA INDUCTORA DE REMISIÓN,
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA Y TRATAMIENTO DE SOPORTE.**
Experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN GERIATRÍA

QUE PRESENTA:

MÉD. ESP. EDUARDO SOSA TINOCO

TUTOR DE TESIS:

MÉD. ESP. JORGE ALBERTO MENA MADRAZO

ASESOR DE TESIS:

M. EN C., MÉD. ESP. ERICK CRESPO SOLÍS



**INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

DISTRITO FEDERAL - MÉXICO
AGOSTO 2013



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



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.

FIRMAS

MÉD. ESP. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
EPIDEMIÓLOGO CLÍNICO - MÉDICO INTERNISTA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

MÉD. ESP. EMILIO JOSÉ GARCÍA MAYO
GERIATRA - MÉDICO INTERNISTA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN GERIATRÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

MÉD. ESP. JORGE ALBERTO MENA MADRAZO
GERIATRA - MÉDICO INTERNISTA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN GERIATRÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN
TUTOR DE TESIS

M. EN C., MÉD. ESP. ERICK CRESPO SOLÍS
MAESTRO EN CIENCIAS - HEMATÓLOGO - MÉDICO INTERNISTA
COORDINADOR DE CLÍNICA DE LEUCEMIAS AGUDAS
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN
ASESOR DE TESIS

Autorización para la difusión de esta tesis

MÉD ESP. EDUARDO SOSA TINOCO

MÉDICO INTERNISTA
ALUMNO DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN GERIATRÍA
AUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

A todos aquellos interesados en mejorar la calidad de vida y la seguridad de los enfermos ancianos durante su travesía por los sistemas de salud.

AGRADECIMIENTOS

Al **Instituto** y al **Servicio de Geriatría** (a sus profesores actuales y pasados) por la autonomía concedida a los médicos residentes de geriatría.

Gracias especialmente a los **Pacientes** atendidos en **ÉI**.

Y a las **Personas** con quienes esta formativa aventura compartí.

Gracias por su colaboración en la realización de este proyecto a:

**Adriana Rosas-López,
Ana Patricia Navarrete-Reyes,
José Alberto Ávila-Funes y
Marcela Deffis-Court.**

ABREVIATURAS

σ : desviación típica o estándar.

χ^2 : ji al cuadrado.

AM: adultos mayores.

AML: *acute myeloid leukemia* (leucemia aguda mieloide).

AMO/BH: aspirado de médula ósea/biopsia de hueso.

CLA: Clínica de Leucemias Agudas.

EC: enfermedades crónicas.

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer).

EUA: Estados Unidos de América.

DHyO: Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ.

FEC-GM: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos.

G-AMLCG: *German AML Cooperative Group* (Grupo Cooperativo Alemán de LAM).

IARC: *International Agency for Research on Cancer* (Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer).

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

LAL: leucemia aguda linfoide.

LAM: leucemia aguda mieloide.

Lat. Dx.: latencia entre el inicio de manifestaciones clínicas y el diagnóstico de LAM.

Log-Rank test: prueba logarítmico-ordinal o de *Mantel-Cox*.

m²SC: metros cuadrados de superficie corporal.

mín-máx: valores mínimo y máximo (intervalo).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PTSEH: proporción del tiempo de seguimiento empleado en acudir o estar en el hospital.

QIR: quimioterapia inductora de remisión.

QP: quimioterapia paliativa.

RC: remisión completa.

RCcg: remisión completa citogenética

RCi: remisión completa con recuperación incompleta.

RHNM: Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas.

RP: remisión parcial

rx: relacionados con tratamiento.

SALR: *Swedish Acute Leukemia Registry* (Registro Sueco de Leucemias Agudas).

SEER: *Surveillance Epidemiology and End Results* (Vigilancia Epidemiológica y Desenlaces).

sem: semanas.

SMd: síndrome mielodisplásico.

soe: sin otra especificación.

SWOG: *Southwest Oncology Group* (Grupo de Oncología del Suroeste).

TS: tratamiento de soporte.

WHO: *World Health Organization* (Organización Mundial de la Salud).

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Esquema del estudio.....	35
Figura 2. Diagrama de inclusión de pacientes	42
Figura 3. Estancia hospitalaria global de adultos mayores con LAM.....	48
Figura 4. Supervivencia a 3 meses de adultos mayores con LAM.....	49
Figura 5. Supervivencia a 6 meses de adultos mayores con LAM.....	50
Figura 6. Supervivencia a 9 meses de adultos mayores con LAM.....	51
Figura 7. Supervivencia a 12 meses de adultos mayores con LAM.....	52
Figura 8. Supervivencia global de adultos mayores con LAM.....	53
Tabla 1. Clasificación breve de leucemias agudas OMS 2008.....	18
Tabla 2. Definiciones de respuesta a tratamiento en LAM.....	19
Tabla 3. Clasificación de LAM por grupos de riesgo citogenético.....	32
Tabla 4. Clasificación institucional de niveles socioeconómicos.....	33
Tabla 5. Años de diagnóstico de LAM en AM.....	43
Tabla 6. Características sociodemográficas de LAM en adultos mayores.....	44
Tabla 7. Características hematoclinicas de LAM en adultos mayores.....	45
Tabla 8. Utilización de servicios médicos por adultos mayores con LAM.....	46
Tabla 9. Supervivencia, requerimientos transfusionales y morbilidad en AM con LAM.....	47

ÍNDICE GENERAL

PORTADA.....	I
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.....	V
ABREVIATURAS.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	VII
ÍNDICE GENERAL.....	1
RESUMEN.....	2
<i>ABSTRACT</i>	4
INTRODUCCIÓN.....	6
PREFACIO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
ANTECEDENTES.....	9
OBJETIVOS.....	20
HIPÓTESIS.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	22
ALCANCE.....	23
MÉTODOS.....	24
Diseño metodológico.....	24
Contexto del estudio.....	24
Participantes del estudio.....	25
Tamaño de muestra.....	25
Variables.....	26
Fuentes de datos.....	31
Medidas y análisis estadísticos.....	34
Sesgos previstos.....	34
Esquema del estudio.....	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN.....	54
CONCLUSIONES.....	61
RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS.....	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

RESUMEN

LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE EN ADULTOS MAYORES: COMPARACIÓN ENTRE QUIMIOTERAPIA INDUCTORA DE REMISIÓN, QUIMIOTERAPIA PALIATIVA Y TRATAMIENTO DE SOPORTE. Experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Introducción: A nivel mundial las leucemias son casi seis veces más frecuentes en ancianos que en adultos jóvenes. El tipo predominante en adultos mayores (AM) es la leucemia aguda mieloide (LAM); la mortalidad por LAM no promielocítica en ancianos no se ha modificado en las últimas cuatro décadas, en parte porque hay más prevalencia de multimorbilidad crónica que limita las opciones terapéuticas y mayor agresividad biológica de los subtipos de LAM en esta población. A la fecha no existe consenso universal sobre el mejor tratamiento para LAM en AM. Las recomendaciones internacionales de opciones de manejo consisten en: participación en ensayos clínicos, esquemas de quimioterapia inductora de remisión (QIR) con citarabina y antracicleno, quimioterapia paliativa (QP) o tratamiento de soporte (TS). **Justificación.** En México no se dispone de información clínica ni epidemiológica sobre LAM en AM. Conocer si hay diferencias en parámetros de efectividad y seguridad entre las modalidades de manejo (QIR, QP, TS) de la LAM en AM puede contribuir a guiar la toma de decisiones terapéuticas para estos enfermos. **Objetivos:** Comparar los siguientes desenlaces entre QIR, QP y TS en adultos de 60 y más años de edad con LAM no promielocítica atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ): supervivencia global, requerimientos transfusionales, uso de servicios médicos, proporción de tiempo de seguimiento empleado en el hospital y morbilidad. Un objetivo secundario fue describir las características de la LAM no promielocítica en adultos de 60 y más años de edad atendidos en el INCMNSZ. **Metodología:** Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes de 60 años y más con LAM no promielocítica atendidos en la Clínica de Leucemias Agudas del Departamento de Hematología y Oncología (CLA-DHyO) del INCMNSZ en el periodo de octubre de 2003 a junio de 2013. Se realizó un análisis por intención de tratar de acuerdo a la modalidad de tratamiento administrado (QIR, QP y TS), empleando pruebas no paramétricas, curvas *Kaplan-Meier* de supervivencia y pruebas de *Mantel-Cox* (logarítmico-ordinales).

Resultados: La muestra final estuvo constituida por 27 pacientes con LAM no promielocítica que contaban con las siguientes características: edad 69.9 ± 6.3 años; 10 (37%) mujeres; 16 (59%) con escolaridad primaria o secundaria; latencia entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico 3.10 ± 3.5 semanas; mielodisplasia previa 2 (7.4%); cáncer previo 3 (11%); riesgo citogenético desfavorable 5 (31% de los pacientes con estudio citogenético disponible). Las modalidades de tratamiento inicial fueron como sigue: QIR 12 (44%), QP 8 (30%) y TS 7 (26%); no se encontraron diferencias estadísticamente significantes entre los grupos de tratamiento respecto a: supervivencia global, visitas a consulta externa o urgencias, hospitalizaciones, días de internación, unidades transfundidas por mes, episodios de neutropenia grave febril ni en la proporción de tiempo de seguimiento empleado en acudir o estar en el hospital. Al subgrupo de QP se le transfundieron menos unidades de plaquetas. El subgrupo de TS presentó menos infecciones. Los pacientes del subgrupo de QIR tuvieron más complicaciones relacionadas a tratamiento. **Conclusiones:** Las leucemias agudas en AM representaron el 13% de los casos atendidos en la CLA-DHyO del INCMNSZ en el periodo de 2003 a 2013; la relación entre tipos mieloide y linfoide fue 5:1. De los pacientes con LAM no promielocítica: 18.4% tenía historia de mielodisplasia o cáncer, 31% con riesgo citogenético desfavorable; al 44% se les administró inicialmente QIR, QP al 30% y TS al 26%. No se observaron diferencias con significancia estadística en supervivencia, uso de servicios médicos, unidades transfundidas por mes entre los grupos. El subgrupo de QP tuvo menor requerimiento de unidades de plaquetas; el subgrupo de TS presentó menos infecciones; y el subgrupo de QIR desarrolló más complicaciones relacionadas a tratamiento. Son necesarios estudios prospectivos dirigidos a mejorar la selección de enfermos que más podrían beneficiarse de quimioterapias inductoras de remisión en términos de supervivencia y calidad de vida.

ABSTRACT

ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN OLDER ADULTS: COMPARISON BETWEEN REMISSION-INDUCING CHEMOTHERAPY, PALLIATIVE CHEMOTHERAPY AND SUPPORT CARE. Experience of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, from Mexico.

Introduction: Globally leukemias are nearly six times more frequent in the elderly than in young adults. The most prevalent type in older adults (OA) is acute myeloid leukemia (AML). Mortality associated to non-promyelocytic AML in this population has not changed over last four decades, probably due to the fact that older people exhibit higher prevalence of chronic multimorbidity limit therapeutic options; and also to the more aggressive nature of subtypes of AML in this population. So far there is no universal consensus on the best treatment for AML in OA. International recommendations for management options include: participation in clinical trials, regimens of remission-inducing chemotherapy (RIC) with cytarabine and anthracycline, palliative chemotherapy (PC) or support care (SC). **Justification:** Clinical and epidemiological information of AML in OA is not available in Mexico. Determining whether there are differences in the effectiveness and safety parameters between AML management modalities (RIC, PC, SC) in OA can help guide treatment decisions for these patients. **Objectives:** To compare the following outcomes according treatment modalities (RIC, PC and SC) in adults 60 years and older with non-promyelocytic AML treated at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ): overall survival, transfusion requirements, use of medical services, proportion of follow-up time employed in attending or being admitted hospital, and morbidity. A secondary objective was to describe the characteristics of non-promyelocytic AML in adults aged 60 years and older treated at the INCMNSZ. **Methods:** Retrospective descriptive study of patients 60 years and older with non-promyelocytic AML treated in the Acute Leukemia Clinic at the INCMNSZ Hematology and Oncology Department (ALC-HOD) between October 2003 and June 2013. Analyses were carried out by intention to treat according to the modality of treatment administered (RIC, PC and SC) using non-parametric tests, Kaplan-Meier curves and Mantel-Cox (log-rank) tests. **Results:** The final sample was made up 27 patients with non-promyelocytic AML with the following characteristics: age 69.9 ± 6.3 years; 10 (37%) female; 16 (59%) primary or secondary school; latency between onset of clinical manifestations and

diagnosis 3.10 ± 3.5 weeks; history of prior myelodysplasia 2 (7.4%); history of prior cancer 3 (11%); 5 (31% of patients with available cytogenetics) unfavorable cytogenetic risk. Initial treatment modalities were as follows: RIC 12 (44%), PC 8 (30%) and SC 7 (26%); there were no statistically significant differences between the treatment groups regarding: overall survival, outpatient or emergency visits, hospital admissions, inpatients days, units transfused per month, episodes of severe neutropenia and fever or in the proportion of follow-up time employed in attending or being at the hospital. The PC subgroup had fewer units of platelets transfused. The SC subgroup presented less infections. The patients of RIC subgroup had more treatment-related complications. **Conclusions:** Acute leukemias in OA accounted for 13% of all cases of leukemia seen in the INCMNSZ's ALC-HOD between 2003-2013, the ratio myeloid and lymphoid types was 5:1. Of the patients with non-promyelocytic AML: Eighteen point four percent of patients with non-promyelocytic AML had a history of myelodysplasia or cancer, 31% had unfavorable cytogenetic risk, 44% were administered initially RIC, 30% PC and 26% SC. There were no statistically significant differences in survival, use of medical services and units transfused per month between groups. PC subgroup had lower requirement of platelet units; while the SC subgroup had fewer infections; and the RIC subgroup developed more treatment-related complications. Prospective studies are needed to improve treatment selection in this group of patients in order to provide them with better health-related outcomes such as overall survival and quality of life.

INTRODUCCIÓN

La presente tesis aborda el tema de la leucemia, una enfermedad que de acuerdo a las estadísticas mundiales es mucho más frecuente en adultos mayores que en jóvenes; y que sin embargo, en las últimas décadas no se ha logrado modificar su pronóstico adverso en ese subgrupo poblacional, al menos del subtipo más predominante en ancianos: la leucemia aguda mieloide no promielocítica. A la fecha no se ha definido en consensos de expertos cual es el mejor tratamiento para estos enfermos. Las guías de práctica clínica de organismos internacionales recomiendan participación en ensayos clínicos, quimioterapia inductora de remisión, quimioterapia paliativa o tratamiento de soporte dependiendo las condiciones generales y tolerancia de los pacientes.

Esta tesis tuvo la finalidad general de determinar si existían diferencias en parámetros de efectividad y seguridad de las distintas modalidades de tratamiento administrado a pacientes de 60 y más años de edad con leucemia aguda mieloide no promielocítica atendidos en el periodo de 2003 a 2013 en la Clínica de Leucemias Agudas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, lo cual potencialmente contribuirá a guiar la toma de decisiones terapéuticas para estos enfermos y a justificar la realización de investigaciones futuras que busquen mejorar la selección de pacientes más propensos a beneficiarse de tratamiento inductor de remisión en cuanto a supervivencia y desenlaces relacionados con calidad de vida.

PREFACIO

La leucemia aguda mieloide es el tipo predominante de leucemia aguda en adultos mayores, reportándose una relación entre mielode y linfoide de 10:1 en estadísticas estadounidenses.

A la fecha no se ha determinado cual es el mejor tratamiento para la leucemia aguda mieloide no promielocítica en adultos mayores, y en las últimas cuatro décadas no se ha modificado su elevada mortalidad.

Se han reportado respuestas extremadamente variables a los esquemas de quimioterapia inductora de remisión en estos enfermos que van desde el incremento de mortalidad temprana, aumento de unas cuantas semanas de supervivencia hasta la remisión de la enfermedad.

Otros estudios no han encontrado diferencias en supervivencia al comparar quimioterapia inductora de remisión, quimioterapia paliativa y tratamiento de soporte en ancianos con leucemia aguda mieloide no promielocítica, sin embargo, se ha observado mayor estancia hospitalaria y mayor proporción del tiempo de supervivencia empleado en acudir o estar en el hospital en los que reciben quimioterapia inductora de remisión.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las leucemias se encuentran entre los 15 cánceres más frecuentes en adultos de acuerdo al último reporte del proyecto internacional GLOBOCAN auspiciado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer de la Organización Mundial de la Salud.

En México no existen reportes actualizados sobre la incidencia de leucemias agudas, diferenciada por grupos de edad.

Se desconocen las características hematoclínicas de la leucemia aguda mieloide no promielocítica en adultos mayores atendidos en instituciones médicas mexicanas, así como las opciones de manejo utilizadas para su tratamiento; tampoco se ha descrito si hay diferencias en parámetros de efectividad y de seguridad entre las modalidades terapéuticas empleadas en estos enfermos como: supervivencia, requerimientos transfusionales, uso de servicios médicos, proporción del tiempo de seguimiento empleado en acudir o estar en el hospital y morbilidad.

Tal información es potencialmente útil en la toma de decisiones de tratamiento para adultos mayores en nuestro medio con diagnóstico nuevo de leucemia aguda mieloide no promielocítica.

ANTECEDENTES

“Primum Non Nocere”. [Lo primero es no hacer daño].

Thomas Sydenham (Smith, 2005).

Las leucemias agudas corresponden a un tipo de cáncer que se origina de las células progenitoras hematopoyéticas; se caracterizan por una proliferación acelerada de células inmaduras precursoras de leucocitos que reemplazan a los elementos normales de la médula ósea resultando en una menor o nula producción de células hemáticas funcionales.

Las leucemias forman parte de las 15 neoplasias más frecuentes en adultos, de acuerdo a las últimas estimaciones estadísticas del proyecto internacional GLOBOCAN 2008 auspiciado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (*IARC* por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud, el cual reúne información sobre los principales cánceres de 184 países del mundo. La incidencia en adultos de leucemias en general es de aproximadamente 4.1 por cien mil, la cual aumenta notablemente conforme avanza la edad, siendo de 18.4 por cien mil en personas de 65 a 74 años de edad, y de 33.8 por cien mil en las de 75 y más años de edad. A nivel mundial las leucemias son casi 6 veces más frecuentes en ancianos que en adultos jóvenes (*Ferlay et ál, 2010*).

De acuerdo a los datos del programa de Vigilancia Epidemiológica y de Desenlaces (*SEER* por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional de Cancerología de EUA del

periodo de 2005 a 2009, las incidencias anuales de leucemias agudas fueron de 6.3 por cien mil en personas de 0-64 años de edad y de 55.2 por cien mil en personas de 65 y más años de edad. Las incidencias anuales de leucemias agudas en ancianos resultaron más frecuentes en hombres que en mujeres (75.7 por cien mil en hombres y 42.1 por cien mil en mujeres). La mortalidad por leucemias agudas también fue mayor conforme aumenta la edad y más alta en hombres que en mujeres; las tasas de mortalidad anual por cien mil personas fueron: 2.2 en personas de 0-64 años de edad; 41.1 en personas de 65 y más años de edad; 58.0 en hombres ancianos; y 29.8 en mujeres ancianas (Howlader *et ál*, 2012).

La clasificación vigente publicada en 2008 de las leucemias agudas fue desarrollada por un grupo de trabajo convocado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) tomando en cuenta los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, terapéuticos y pronósticos en el ámbito del manejo de estas neoplasias hemáticas (Grimwade *et ál*, 2001; Vardiman *et ál*, 2009). Una versión abreviada adaptada de tal clasificación se muestra en la *tabla 1* (Vardiman *et ál*, 2009).

Las leucemias agudas pueden dividirse en subtipos mieloides y linfoides dependiendo el origen de la estirpe celular afectada; de acuerdo a las estadísticas del programa SEER de los EUA en adultos mayores la incidencia de leucemia aguda mieloides supera a la de la leucemia aguda linfoides, observándose una relación de alrededor de 10:1 entre ellas; pues las incidencias anuales en adultos de 65 y más años de edad fueron 16.2 por cien mil para la leucemia aguda mieloides y 1.5 por cien mil para la leucemia aguda linfoides, durante el periodo de 2005 a 2009 (Howlader *et ál*, 2012).

En los últimos cuarenta años, no se ha modificado el pronóstico adverso de las leucemias agudas no promielocíticas en adultos mayores; manteniéndose su elevada mortalidad en este subgrupo poblacional (Appelbaum *et ál*, 2006).

Algunos de los motivos potenciales del peor pronóstico de la LAM en adultos mayores son que en esta población se presentan con mayor frecuencia características que predicen menor probabilidad de remisión de la enfermedad como son grupos de riesgo citogenético desfavorable. En un estudio de 1065 pacientes con LAM, (mediana de edad 66 años e intervalo de edades 44-91 años) se observó que la prevalencia de grupo de riesgo favorable en adultos de 55 y más años de edad era más baja en comparación con los menores de esa edad (7% contra 24%); mientras que la prevalencia de cariotipo complejo resultó casi 2 veces más frecuente en los de mayor edad, siendo de 13% en los pacientes de 55 y más años en comparación con 6% en los menores de tal edad (Grimwade *et ál*, 2001).

En México de acuerdo al último reporte del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) de 2001, la incidencia anual de leucemias agudas en la población general fue 2.0 por cien mil; de LAL 1.3 por cien mil y de LAM de 0.7 por cien mil. No existen reportes actualizados en nuestro país sobre la incidencia diferenciada por grupos de edad de leucemias agudas en adultos (Crespo-Solís, 2010).

En un estudio publicado en 2010 sobre la experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en pacientes adultos con leucemia aguda mieloide en el periodo de 2003 a 2008, de un total de 53 pacientes casi el 25% eran mayores de 60 años de edad (Buitrón-Santiago *et ál*, 2010).

Otros estudios de leucemias agudas en México no han incluido a adultos mayores; dos sobre leucemias agudas linfoides del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y del Hospital General de México y otro sobre leucemias agudas mieloides y linfoides del Hospital General de México (Arteaga-Ortiz *et ál*, 2008; González-Salas *et ál*, 2012; Lobato-Mendizábal *et ál*, 1991; Ramos *et ál*, 2011).

Para el tratamiento de la LAM de adultos, se utilizan regímenes de quimioterapia combinada de citarabina y un antraciclino; el esquema más empleado consiste en la administración intravenosa de citarabina 100-200 mg/m²SC/día por 7 días y de daunorrubicina 45-60 mg/m²SC/día durante 3 días; abreviado como 7+3, el cual se describió hace cuarenta años (Yates *et ál*, 1973).

Sin embargo, la aplicación de estos regímenes de quimioterapia en adultos mayores no ha logrado resultados similares a los observados en adultos jóvenes (Fernández *et ál*, 2009; Löwenberg *et ál*, 2009); de ahí que múltiples estudios han evaluado modificaciones de esta quimioterapia combinada (citarabina e idarrubicina; citarabina y mitoxantrona; dosis altas de citarabina; citarabina subcutánea; 5-azacitidina; decitabina; clofarabina) con la intención de mejorar los desenlaces; pero la mayoría de tales estudios no incluyen pacientes con desempeño físico disminuido o disfunción orgánica; ambas condiciones muy prevalentes en ancianos. (Nazha *et ál*, 2013).

La última actualización de criterios de respuesta al tratamiento para la LAM, utilizados para evaluar la efectividad de los regímenes de quimioterapia fueron publicados hace una década y se muestran en la *tabla 2* (Cheson *et ál*, 2003). En el proceso terapéutico habitual de la LAM, después de la quimioterapia inductora de remisión; es decir, en la

fase pos-inducción de remisión (7-10 días después del primer ciclo de quimioterapia), es opcional la administración de un ciclo adicional de quimioterapia; para la fase de consolidación de la remisión o tratamiento pos-remisión (la evaluación para determinar si la remisión se logró se realiza a las 4-6 semanas después de la quimioterapia inductora de remisión) se han utilizado regímenes de quimioterapia con citarabina y un antraciclino o dosis altas de citarabina, entre otros. En caso de recaída de la enfermedad se emplean varios esquemas de quimioterapia de rescate o únicamente tratamiento de soporte (Nazha *et ál*, 2013).

El manejo de la LAM en adultos mayores es un reto no resuelto; en general los ancianos presentan mayor multimorbilidad que limita las opciones terapéuticas; además la enfermedad en ellos tiende a ser más resistente a la quimioterapia, presentándose en este subgrupo de enfermos con características biológicas adversas (mayor prevalencia de citogenética desfavorable y LAM secundaria) más frecuentemente que en adultos jóvenes (Ferrara *et ál*, 2008; Ferrara *et ál*, 2010).

A pesar de los recientes avances en el manejo de enfermos de cánceres hemáticos, desarrollo de nuevas terapias dirigidas y mejoría en las opciones de tratamiento de soporte, el desenlace global para adultos mayores con LAM continúa siendo sombrío, con una supervivencia global a 5 años menor de 5% en pacientes mayores de 70 años de edad y menor de 1% en los mayores de 80 años de edad (Juliusson *et ál*, 2012).

En un análisis retrospectivo del Grupo Cooperativo Alemán de LAM (G-AMLCG por sus siglas en inglés), la supervivencia global a 4 años para pacientes de 60 y más años de edad fue significativamente menor que la de los menores de 60 años (16%

contra 37%). La edad de 60 años y más ha sido el criterio para definir a los adultos mayores en la mayoría de los ensayos clínicos de LAM (Büchner *et ál*, 2009).

En un estudio retrospectivo de casi mil pacientes con LAM incluidos en cinco ensayos clínicos del Grupo de Oncología del Suroeste (SWOG por sus siglas en inglés) se demostró que la edad creciente se asoció con citogenéticas menos favorables, y peor estado de desempeño físico a la presentación. Además la mayor edad se asocia con menor frecuencia de remisión de la enfermedad, mayor mortalidad temprana durante el tratamiento de inducción de la remisión, y menor supervivencia (Appelbaum 2006).

A más de la mitad de los adultos de 60 y más años de edad con leucemias agudas no se le brinda tratamiento inductor de remisión (Cornell RF *et ál*, 2012).

En un reporte de en el que se evaluaron cerca de 2 mil 700 adultos mayores con LAM identificados en la base de datos de *Medicare* (programa estadounidense de seguridad social gubernamental) y sus datos correspondientes de la base de datos del programa *SEER*; se determinó que únicamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento quimioterapéutico (49% de los pacientes de 65-75 años de edad y solo el 7% de los mayores de 85 años). La mediana de supervivencia global fue de 2.5 meses, comparada con 6 meses en el subgrupo que recibió quimioterapia. Este estudio demostró claramente que el desenlace en este subgrupo de enfermos en general es muy adverso y que una muy pequeña proporción de los pacientes ancianos reciben quimioterapia inductora de remisión en la práctica clínica habitual (Menzin *et ál*, 2002).

En un estudio prospectivo con asignación aleatoria del Grupo de Leucemia de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (*EORTC* por sus siglas en inglés) se evaluaron a pacientes de 65 y más años de edad con LAM en dos estrategias terapéuticas: quimioterapia de inducción a la remisión (citarabina, daunorrubicina y vincristina) y quimioterapia citorreductora con tratamiento de soporte (citarabina e hidroxiurea). El porcentaje de días empleados en estancias hospitalarias fueron de 55% y 50% en cada grupo respectivamente. En cuanto a supervivencia, las medianas fueron 21 semanas en el grupo con quimioterapia de inducción a la remisión contra 11 semanas en el grupo de tratamiento de soporte con quimioterapia citorreductora (Löwenberg *et ál*, 1989).

Hace 15 años se publicó un estudio sobre leucemias agudas mieloides en adultos mayores de 75 años de edad atendidos en un hospital italiano, en el cual se investigaron las características clínicas, hemáticas y los resultados terapéuticos en 70 pacientes con un intervalo de edad entre 76 y 86 años de edad. Únicamente el 31% de los pacientes recibió quimioterapia con intención inductora de remisión (citarabina y daunorrubicina o idarrubicina), el 10% recibió dosis bajas de citarabina y el 58% fue manejado solo con tratamiento de soporte. La mediana de supervivencia global fue 18 semanas; la remisión completa se alcanzó en el 32% de los pacientes que recibieron quimioterapia intensiva. En cuanto al tiempo neto de hospitalización los que recibieron quimioterapia intensiva la mediana fue de 39 días, en el subgrupo de dosis bajas de citarabina fue de 12 días y en aquellos con solo tratamiento de soporte fue de 7 días (Ferrara *et ál*, 1998).

En un reporte del Registro Sueco de Leucemias Agudas (*SALR* por sus siglas en inglés) sobre casos de leucemias agudas mieloides en el período 1997 a 2005 que reunió información de 2767 enfermos de 16 a 97 años de edad, con una mediana de seguimiento de 5 años, los adultos mayores de 60 años de edad representaron el 75% de los casos. Se observó además que conforme aumentaba la edad, disminuía la posibilidad de ofrecer quimioterapia con intención inductora de remisión, considerándose candidatos a tratamiento intensivo al 92% de los sujetos de 60-64 años de edad, al 45% de los de 75-79 años y al 4% de los mayores de 85 años de edad. Respecto al pronóstico la mortalidad temprana (muerte dentro de los primeros 30 días del diagnóstico) fue más elevada conforme incrementaba la edad, siendo de 11% en adultos de 60-64 años de edad y de 40% en mayores de 85 años de edad (Juliusson *et ál*, 2009).

Otro aspecto relevante en la toma decisiones terapéuticas para adultos mayores con LAM es la subjetividad de los médicos tratantes y demás factores que determinan que un paciente sea considerado no apto para quimioterapia inductora de remisión, así como las propias expectativas de los pacientes. En un estudio retrospectivo de alrededor de mil 700 enfermos ancianos con LAM en seis diferentes regiones del sistema de salud en la base de datos del Registro Sueco de Leucemias Agudas (*SALR* por sus siglas en inglés), el porcentaje de pacientes que se consideró apto para recibir quimioterapia inductora de remisión varió significativamente entre las distintas regiones geográficas estudiadas. La supervivencia global resultó mayor en las regiones donde era más probable que los enfermos recibieran quimioterapia estándar inductora de remisión en comparación con los pacientes que recibieron manejo

paliativo; la mortalidad temprana fue menor en los pacientes que recibieron quimioterapia inductora de remisión, incluso en aquellos con peor estado de desempeño físico en comparación con manejo paliativo (Juliussen *et ál*, 2006). Hallazgos similares también se han observado en otros estudios (Löwenberg *et ál*, 1989; Burnett *et ál*, 2007).

Actualmente la toma de decisiones respecto a si un régimen de quimioterapia inductora de remisión debe ser administrada a un adulto mayor con LAM continúa siendo muy difícil. No existe consenso sobre cual es el mejor tratamiento para adultos mayores con LAM no promielocítica. La última versión de 2013 de la guía de práctica clínica de la Red Nacional Integral sobre Cáncer de los EUA (NCCN® por sus siglas en inglés) continúa recomendado la participación en ensayos clínicos, quimioterapia inductora de remisión, quimioterapia paliativa o tratamiento de soporte en adultos mayores con LAM.

Tabla 1. Clasificación breve de leucemias agudas OMS 2008*.

LAM con anormalidades genéticas recurrentes.
LAM con características relacionadas a mielodisplasia.
LAM y SMd relacionados con tratamiento.
LAM sin otra especificación.
Sarcoma mieloide.
Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome Down.
Neoplasia plasmocitoide blástica de células dendríticas.

LAM = leucemia aguda mieloide, SMd = síndrome mielodisplásico (*Adaptada Vardiman *et al*, 2009).

Tabla 2. Definiciones de respuesta a tratamiento en LAM*.

Remisión completa (RC).

Menos de 5% de blastos en médula ósea.
Ausencia de blastos con bastones de Auer.
Ausencia de enfermedad extramedular.
Conteo absoluto de neutrófilos $>1,000/\mu\text{L}$.
Independencia de transfusiones.

Remisión completa con recuperación incompleta (RCi).

Remisión completa con neutropenia o trombocitopenia.
Neutropenia $<1,000/\mu\text{L}$ o trombocitopenia $<100,000/\mu\text{L}$.

Remisión parcial.

Criterios en citometría hemática de remisión completa.
Disminución de $\geq 50\%$ en el porcentaje de blastos en MO.

Remisión citogenética completa (RCgc).

Reversión a cariotipo normal durante RC o RCi (20 metafases).

Fracaso terapéutico.

Enfermedad resistente.
Muerte en aplasia medular.
Muerte de causa indeterminada.
Recaída ($\geq 5\%$ blastos en MO o blastos en sangre periférica).

MO= médula ósea. (*Adaptada Cheson *et ál.*, 2003).

OBJETIVOS

PRIMARIO

Comparar entre quimioterapia inductora de remisión, quimioterapia paliativa y tratamiento de soporte en adultos de 60 años y más de edad con leucemia aguda mieloide no promielocítica atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, los siguientes desenlaces: supervivencia (global, a 3, 6, 9 y 12 meses), requerimientos transfusionales (eritrocitos, plaquetas, unidades/mes), uso de servicios médicos (visitas a consulta externa, visitas al departamento de urgencias, hospitalizaciones, días de internación), morbilidad (número de infecciones, episodios de neutropenia grave febril) y proporción del tiempo de seguimiento empleado en acudir o estar en el hospital.

SECUNDARIOS

Describir las características de la leucemia aguda mieloide no promielocítica en adultos de 60 y más años de edad atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y compararlas entre los tipos de manejo (quimioterapia inductora de remisión, quimioterapia paliativa y tratamiento de soporte): características demográficas (edad, sexo, escolaridad, nivel socioeconómico, estado civil, lugar de residencia, religión); número de enfermedades crónicas; latencia entre inicio de manifestaciones clínicas y diagnóstico; mielodisplasia o cáncer previo; grupo de riesgo citogenético; realización de inmunofenotipo; tipo de leucemia aguda mieloide por clasificación de la OMS de 2008; condición de nuevo ingreso al INCMNSZ; interconsultas a los servicios de geriatría y de cuidados paliativos.

HIPÓTESIS

Existen diferencias en cuanto a supervivencia, proporción de tiempo de seguimiento empleado en acudir o estar en el hospital, uso de servicios médicos, requerimientos transfusionales, número de infecciones y episodios de neutropenia grave febril entre quimioterapia inductora de remisión, quimioterapia paliativa y tratamiento de soporte en pacientes de 60 y más años de edad con leucemia aguda mielode no promielocítica atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

JUSTIFICACIÓN

En México no se dispone de información clínica ni epidemiológica sobre leucemia aguda mieloide no promielocítica en adultos mayores.

Conocer si hay diferencias en parámetros de efectividad y seguridad entre las modalidades de quimioterapia inductora de remisión, quimioterapia paliativa y tratamiento de soporte en adultos de 60 y más años de edad con leucemia aguda mieloide no promielocítica podría contribuir a guiar la toma de decisiones terapéuticas en ancianos con diagnóstico nuevo de este tipo de leucemia en nuestro medio.

ALCANCE

La información obtenida en este estudio descriptivo es representativa de la población de enfermos que se atiende en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, siendo su mayoría habitantes del Distrito Federal y área metropolitana.

En esta etapa, se pretendió determinar algunos parámetros de efectividad y seguridad respecto a las modalidades de tratamiento utilizadas para el manejo de la leucemia aguda mieloide no promielocítica en adultos de 60 y más años de edad atendidos en el período de 2003 a 2013 en la Clínica de Leucemias Agudas del Departamento de Hematología y Oncología de una institución médica pública de tercer nivel de atención de la Ciudad de México.

MÉTODOS

DISEÑO METODOLÓGICO

Estudio descriptivo retrospectivo sobre pacientes de 60 y más años de edad con diagnóstico de leucemia aguda mieloide no promielocítica. Se realizó en una muestra de enfermos atendidos en la Clínica de Leucemias Agudas del Departamento de Hematología y Oncología (CLA-DHyO) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

El seguimiento de los pacientes inicio a partir de su ingreso a la CLA-DHyO del INCMNSZ y terminó hasta el fallecimiento o última visita a la consulta externa (CE) o al departamento de urgencias (DU), o última hospitalización.

CONTEXTO DEL ESTUDIO

El INCMNSZ es un hospital público de enseñanza de tercer nivel de atención con 167 camas censables y 60 no censables, que en promedio atiende mensualmente a 400 pacientes hospitalizados, con una estancia hospitalaria promedio de alrededor de diez días. En él se atienden pacientes adultos con problemas médicos y quirúrgicos complejos o complicados, exceptuando los relacionados con las especialidades médicas de ginecología, obstetricia y traumatología.

La Clínica de Leucemias Agudas del INCMNSZ inició formalmente sus actividades asistenciales en octubre de 2003, como parte del Departamento de Hematología y Oncología, para perfeccionar la atención de los pacientes con leucemia aguda.

PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

Pacientes hombres y mujeres registrados en la base de datos de la CLA-DHyO del INCMNSZ durante el periodo octubre de 2003 a junio de 2013.

Criterios de Inclusión.

- Edad de 60 años y más al momento del diagnóstico.
- Diagnóstico confirmado de leucemia aguda mieloide.

Criterios de Exclusión.

- Diagnóstico de leucemia aguda promielocítica.
- Leucemia aguda sin especificación de tipo.

Criterios de Eliminación.

- Ausencia de información sobre tipo de tratamiento utilizado.
- Seguimiento incompleto.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios para participar en el estudio y que no tuvieron criterios de exclusión ni eliminación. En base a los datos de la CLA-DHyO en la última década ingresaban anualmente al INCMNSZ aproximadamente de cuatro pacientes de 60 y más años de edad con algún tipo de leucemia aguda.

VARIABLES

VARIABLES PRINCIPALES.

- *Diagnóstico de leucemia aguda mieloide (variable cualitativa nominal)*: se estableció con la presencia de al menos 20% de blastos mieloides de una cuenta diferencial de 500 células en un aspirado de médula ósea (50% de blastos eritroides en el caso específico de eritroleucemia); si el porcentaje de blastos mieloides no pudo ser determinado en médula ósea, la presencia de 20% o más de blastos mieloides en sangre periférica también se consideró diagnóstica. Se utilizó tinción de Wright para los frotis de sangre periférica y de médula ósea.
- *Edad al diagnóstico (variable cuantitativa discreta)*: diferencia en años entre la fecha de la biopsia o el aspirado de médula ósea con que se estableció el diagnóstico de LAM y la fecha de nacimiento del(a) paciente.
- *Año de diagnóstico (variable cualitativa nominal)*: año en que se diagnosticó la leucemia aguda mieloide.
- *Supervivencia global (variable cuantitativa continua)*: diferencia en días entre la fecha de diagnóstico y la fecha de fallecimiento del(a) paciente, dividida entre 7 para conversión a semanas.
- *Supervivencia a 3, 6, 9 y 12 meses (variable cuantitativa continua)*: proporción de pacientes vivos a los 3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento a partir de la fecha de diagnóstico.

- *Requerimientos transfusionales (variable cuantitativa discreta)*: número de unidades transfundidas durante el seguimiento a partir de la fecha de diagnóstico; tanto concentrados eritrocíticos como concentrados plaquetarios.
- *Unidades transfundidas por mes (variable cuantitativa continua)*: número promedio de concentrados eritrocíticos y plaquetarios transfundidos por mes para cada paciente durante el seguimiento a partir de la fecha de diagnóstico.
- *Uso de servicios médicos (variable cualitativa nominal)*: haber acudido a la consulta externa, al departamento de urgencias o haberse hospitalizado.
- *Visitas a la consulta externa (variable cuantitativa discreta)*: número de visitas a la consulta externa durante el seguimiento a partir de la fecha de diagnóstico.
- *Visitas al departamento de urgencias (variable cuantitativa discreta)*: número de visitas al departamento de urgencias durante el seguimiento a partir de la fecha de diagnóstico.
- *Hospitalizaciones (variable cuantitativa discreta)*: número de hospitalizaciones durante el seguimiento a partir de la fecha de diagnóstico.
- *Tiempo de seguimiento (variable cuantitativa discreta)*: diferencia en días entre fecha de diagnóstico y fecha de última visita al hospital, ya sea a consulta externa, departamento de urgencias, hospitalización o fallecimiento intrahospitalario.
- *Tiempo empleado en acudir o estar en el hospital (variable cuantitativa discreta)*: sumatoria en días de las visitas a consulta externa y departamento de urgencias más los días de estancia hospitalaria acumulados durante el seguimiento a partir del diagnóstico.

- *Proporción del tiempo de seguimiento empleado en acudir o estar en el hospital (variable cuantitativa continua)*: división del tiempo empleado en acudir o estar en el hospital entre el tiempo de seguimiento.
- *Infecciones (variable cuantitativa discreta)*: número de infecciones de cualquier índole, durante el seguimiento a partir de la fecha de diagnóstico.
- *Episodios de neutropenia grave febril (variable cuantitativa discreta)*: número de episodios de neutropenia grave febril durante el seguimiento a partir de la fecha de diagnóstico.
- *Complicaciones del tratamiento (variable cualitativa, dicotómica)*: haber presentado o no alguna complicación asociada al tratamiento, incluyendo infecciones, episodios de neutropenia grave febril, mucositis, neuropatía, hiperazoemia, hipertransaminasemia, lisis tumoral, etcétera.
- *Quimioterapia inductora de remisión (variable independiente, cualitativa nominal)*: uso de regímenes de quimioterapia con intención de inducir remisión de la LAM.
- *Quimioterapia paliativa (variable independiente, cualitativa nominal)*: uso de regímenes de quimioterapia sin intención de inducir remisión de la LAM.
- *Tratamiento de soporte (variable independiente, cualitativa nominal)*: uso de medidas terapéuticas dirigidas a controlar síntomas o signos de la LAM o sus complicaciones; como transfusiones de eritrocitos o de plaquetas, antimicrobianos, análogos de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, hidroxiurea, entre otros.

VARIABLES SECUNDARIAS

- *Edad (variable cuantitativa discreta)*: tiempo en años entre la fecha de nacimiento y la fecha de apertura de expediente en la Clínica de Leucemias Agudas del Departamento de Hematología y Oncología en el INCMNSZ.
- *Sexo (variable cualitativa dicotómica)*: fenotipo masculino o femenino consignado en el expediente clínico del(a) paciente.
- *Escolaridad (variable cualitativa ordinal)*: grado de escolarización pudiendo corresponder a ninguna, primaria, secundaria, preparatoria/bachillerato, licenciatura o posgrado (especialización, maestría, doctorado, posdoctorado).
- *Nivel socioeconómico (variable cualitativa ordinal)*: como estuviera consignado en el expediente clínico o el programa informático institucional (sistema integral del paciente ambulatorio); es decir, utilizando la clasificación institucional de nivel socioeconómico, que consiste en ocho niveles, 1-6, 7 y 9.
- *Estado civil (variable cualitativa nominal)*: como estuviera consignado en la historia clínica más cercana a la fecha de diagnóstico; pudiendo ser: casado(a), soltero(a), viudo(a), divorciado(a) y en unión libre.
- *Lugar de residencia (variable cualitativa nominal)*: Distrito Federal, otro lugar del área metropolitana y provincia.
- *Religión (variable cualitativa nominal)*: ninguna, católica, cristiana, testigo de Jehová, evangelista, otras.
- *Número de enfermedades crónicas (variable cuantitativa discreta)*: número de enfermedades crónicas que ameritaban uso de medicación para su control.

- *Latencia entre inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico confirmado (variable cuantitativa discreta)*: tiempo en semanas entre la fecha de inicio de manifestaciones clínicas de la LAM y la fecha de diagnóstico de la misma.
- *Mielodisplasia previa (variable cualitativa dicotómica)*: antecedente de mielodisplasia antes de la confirmación del diagnóstico de LAM.
- *Cáncer previo (variable cualitativa dicotómica)*: antecedente de cáncer antes de la confirmación del diagnóstico de LAM.
- *Grupo de riesgo citogenético (variable cualitativa ordinal)*: establecido de acuerdo al resultado de estudios citogenéticos ya fueran convencional con bandas o por hibridación fluorescente *in situ*; pudiendo ser: no disponible (no realizado o sin metafases en el cultivo), favorable, intermedio y desfavorable. Las alteraciones correspondientes a cada grupo de riesgo se muestran en la *tabla 3*.
- *Subtipo de LAM por clasificación de la OMS 2008 (variable cualitativa nominal)*: pudiendo ser, LAM con anomalías genéticas recurrentes, LAM con displasia multilineaje, LAM y/o síndrome mielodisplásico relacionados a tratamiento, LAM sin otra especificación.
- *Inmunofenotipo (variable cualitativa dicotómica)*: contar o no con estudio de inmunofenotipificación celular, la cual se realizó mediante citometría de flujo en muestras de médula ósea o sangre cuando la cantidad de blastos fuera de $\geq 20\%$; se empleó un analizador CyAn™ ADP de corporación Beckman Coulter, EUA.
- *Nuevo ingreso (variable cualitativa dicotómica)*: el hecho de no tener expediente clínico (nuevo ingreso) antes del inicio de las manifestaciones clínicas de la LAM, o de tener expediente clínico el INCMNSZ previo a la LAM (no nuevo ingreso).

- *Interconsulta al servicio de geriatría (variable cualitativa dicotómica):* el hecho de haber sido visto(a) o no por el servicio de geriatría.
- *Interconsulta al servicio de cuidados paliativos (variable cualitativa dicotómica):* el hecho de haber sido visto(a) o no por el servicio de cuidados paliativos.

FUENTES DE DATOS

Las variables fueron obtenidas de las siguientes fuentes: expedientes del archivo de la CLA-DHyO del INCMNSZ; bitácoras de resultados de determinaciones de inmunofenotipos y reportes de estudios citogenéticos del DHyO del INCMNSZ; expedientes clínicos y estadísticas de egresos hospitalarios del Departamento de Estadística y Archivo Clínico del INCMNSZ; reportes del Servicio de Hematopatología del Departamento de Patología y Anatomía Patológica del INCMNSZ; datos sobre nivel socioeconómico (obtenido a través de la aplicación de estudios socioeconómicos por el servicio de trabajo social, *tabla 4*) y citas a consulta externa del sistema electrónico institucional de información de pacientes (sistema del paciente ambulatorio).

Tabla 3. Clasificación de LAM por grupos de riesgo citogenético*.

Riesgo favorable

t(15;17)(q22;q12-21).
 t(8;21)(q22;q22).
 inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22).

Riesgo intermedio o estándar

Cariotipo normal.
 t(9;11)(p22;q23).
 del(7q); del(9q).
 del(11q).
 del(20q).
 -Y.
 +8.
 +11.
 +13.
 +21.

Riesgo desfavorable

Cariotipo complejo (3 o más anormalidades).
 inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26).
 t(6;9)(p23;q34).
 t(6;11)(q27;23).
 t(11;19)(q23;p13.1).
 t(9;22).
 anor(3q).
 del(5q).
 -5.
 -7.

LAM = leucemia aguda mieloide. (*Adaptada Cornell *et ál*, 2012).

Tabla 4. Clasificación institucional de niveles socioeconómicos*.

1x	0-12	puntos en estudio socioeconómico (exento de pago)
1	13-24	puntos en estudio socioeconómico
2	25-36	puntos en estudio socioeconómico
3	37-52	puntos en estudio socioeconómico
4	53-58	puntos en estudio socioeconómico
5	69-84	puntos en estudio socioeconómico
6	85-100	puntos en estudio socioeconómico o convenios gubernamentales
7		Seguros de gastos médicos (compañías o empresas)

*Ley General de Salud (Secretaría de Salud, 2013)

MEDIDAS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para la elaboración y el análisis de las bases de datos del estudio, se empleó la versión 19 del programa informático *IBM® SPSS® Statistics*, de 2010.

Se utilizaron estadísticos descriptivos de medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación típica, mediana), así como frecuencias simples y proporciones, de los datos obtenidos. Para la comparación entre los grupos de acuerdo al tipo de tratamiento planeado al momento del diagnóstico se usó una estrategia de análisis por intención de tratar. No se observó distribución normal en ninguna de las variables estudiadas, por lo cual se recurrió a estadísticos no paramétricos para comparar los datos entre los grupos: pruebas de *Kruskal-Wallis* para datos cuantitativos; pruebas de la χ^2 para datos cualitativos; curvas de *Kaplan-Meier* para graficar supervivencias así como prueba de *Mantel-Cox (logarítmico-ordinal)* para determinar diferencias con significancia estadística en las curvas de supervivencia. Valores bilaterales de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

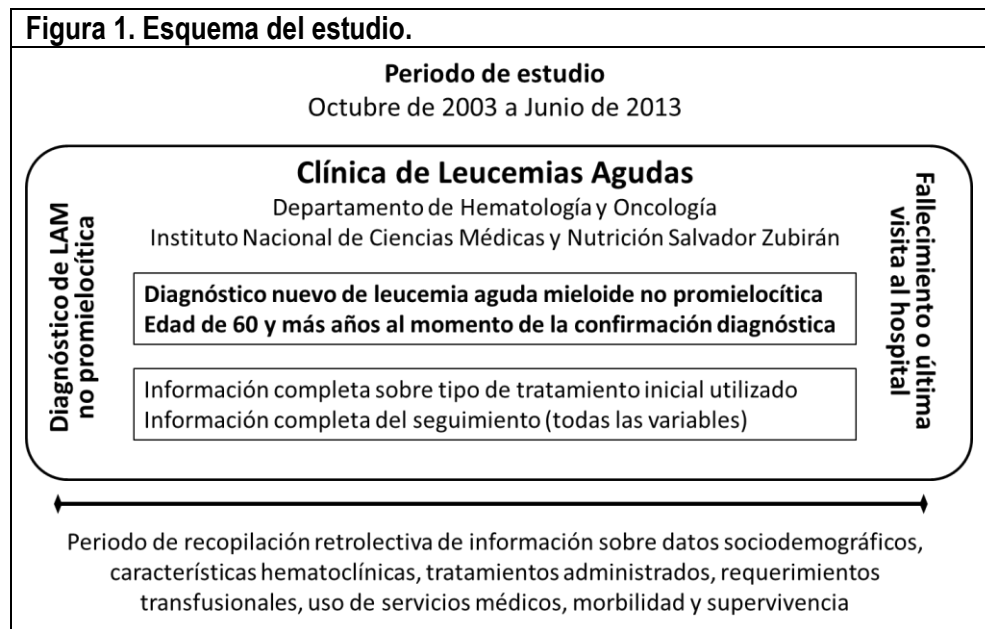
SESGOS PREVISTOS

Se incluyeron únicamente a los pacientes con información completa sobre el subtipo de LAM y del seguimiento respecto a tratamiento utilizado, supervivencia, requerimientos transfusionales, uso de servicios médicos, entre otros datos, que pudieran ser distintos, de los pacientes con pérdida de información del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento, conformándose un sesgo de selección.

Existe también, el potencial de sesgo institucional, debido a la población particular de enfermos atendidos en el INCMNSZ, consecuencia de su situación como centro de alta especialidad de referencia de padecimientos concretos.

ESQUEMA DEL ESTUDIO

Se muestra en la *figura 1*.



RESULTADOS

PARTICIPANTES

En el periodo de octubre de 2003 a junio de 2013, hubo 457 pacientes registrados en la base de datos de la CLA-DHyO del INCMNSZ; de los cuales sesenta tenían consignada edad de 60 años o más al momento del diagnóstico. En la *figura 2* se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de los pacientes para el estudio. Se excluyeron un total de 13 pacientes por varios motivos: 1 paciente por tener en realmente 59 años al momento de la confirmación diagnóstica; 1 paciente se consideró sin leucemia aguda después de un abordaje diagnóstico extenso; en 6 pacientes no se pudo especificar si la leucemia aguda correspondía a tipo mieloide o linfoide; y 5 pacientes por tener leucemia promielocítica aguda. Se decidió excluir a los pacientes con leucemia aguda promielocítica debido a que este subtipo leucémico particular, que corresponde a una variante biológica y clínicamente diferente de otras LAM; y que tiene un tratamiento específico efectivo (Lengfelder *et ál*, 2013). De los 47 pacientes restantes, tuvieron que eliminarse 11 por no contar con información completa del seguimiento o del tratamiento administrado. Hubo 7 casos de leucemia aguda linfoide y 2 casos de leucemia aguda híbrida; finalmente se incluyeron al estudio veintisiete pacientes con leucemia aguda mieloide no promielocítica que contaban con información completa respecto al tratamiento administrado y al seguimiento en la CLA-INCMNSZ. No se observaron diferencias entre los subgrupos de tratamiento por año de diagnóstico (*tabla 5*).

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Las características sociodemográficas se muestran en la *tabla 6*.

De los 27 pacientes incluidos, 10 fueron mujeres y 17 hombres. La media de edad fue casi de 70 años. La mayoría de los pacientes se clasificaron con niveles socioeconómicos medios-altos: 7 (26%) con niveles 1-2, 10 (37%) con niveles 3-4, y 10 (37%) con niveles 5-7.

Poco más del 50% (16 pacientes) tenía escolaridad secundaria o mayor. Se observó una prevalencia de 7.4% de analfabetismo (2 pacientes). Alrededor del 74% de los pacientes estaba casado (20 pacientes); cerca del 15% era viudo (4 pacientes). La mayoría residía en el Distrito Federal u otra ciudad del área metropolitana; el 26% vivía en alguna ciudad de provincia (7 pacientes).

El 81.5% refirió religión católica (22 pacientes) y 2 pacientes (7.4%) no tenían alguna religión.

DATOS SOBRE LOS TRATAMIENTOS INICIALES

Respecto al tratamiento administrado inicialmente, 44% (12) de los pacientes recibió QIR; QP el 30% (8) y solo TS el 26% (7).

Al comparar las características sociodemográficas entre los tres subgrupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (*tabla 6*).

En el subgrupo de QIR se emplearon varios regímenes de quimioterapia con citarabina y un antraciclino (7+3, 7+3+3, 5+2, entre otros) o dosis altas de citarabina. En el subgrupo de QP se utilizó principalmente arabinósido de citosina en dosis bajas por vía subcutánea.

CARACTERÍSTICAS HEMATOCLÍNICAS

La media de tiempo entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de LAM fue de 3.1 semanas; sin embargo la mediana resultó de 1.75 semana. Todos los pacientes presentaron anemia durante el seguimiento de la enfermedad; la mayoría presentó infecciones; alrededor de la mitad de los enfermos tuvo datos de hemorragia en algún momento de su evolución.

La mediana del número de enfermedades crónicas coexistentes con la LAM fue de 1, con un intervalo de 0-5 enfermedades por paciente. Poco más de 80% (22) de los pacientes ingresaron de primera vez al Instituto para diagnóstico y manejo de la LAM; al comparar este rubro en los tres subgrupos de tratamiento (QIR, QP y TS) se observó que el 50% (4) de los pacientes que recibieron QP era de nuevo ingreso al Instituto, lo cual fue estadísticamente diferente de los subgrupos de QP y TS de los cuales el 100% (12 pacientes) y 85.7% (6 pacientes) respectivamente fueron de nuevo ingreso. Casi el 40% (10) de los pacientes ingresaron a través del departamento de urgencias (*Tabla 7*).

A alrededor del 70% (19) de los pacientes se les realizó biopsia de hueso y/o aspirado de médula ósea e inmunotipificación durante el abordaje diagnóstico; estudios citogenéticos se realizaron en el 60% (16) de los enfermos (*Tabla 7*).

Más del 90% (25 pacientes) de los casos de LAM se catalogaron como LAM sin otra especificación de acuerdo a la clasificación vigente de la OMS de 2008 (*Tabla 7*).

Respecto la categorización por grupos de riesgo citogenético ninguno de los pacientes presentó factores citogenéticos favorables; mientras que el 18.5% (5 pacientes) tuvo características citogenéticas de riesgo desfavorable; en el análisis comparativo se observó que el subgrupo de QIR presentó una prevalencia de 41.7% (5 pacientes) de citogenéticas desfavorables; sin embargo tal diferencia no alcanzó significancia estadística ($p= 0.06$). En cuanto a las prevalencias de antecedentes de mielodisplasia, cánceres, quimioterapia o radioterapia, éstas fueron menores de 15%, y no se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos de tratamiento (*tabla 7*).

DATOS SOBRE UTILIZACIÓN DE SERVICIOS MÉDICOS.

Estos parámetros se muestran en la *tabla 8*.

Se determinaron las frecuencias de visitas a servicios de consulta externa, al departamento de urgencias, hospitalizaciones, días de estancia hospitalaria global, si los enfermos fueron vistos por el servicio de cuidados paliativos de geriatría en algún

momento durante su seguimiento; en todos estos parámetros no se identificaron diferencias con significancia estadística entre los subgrupos.

Otro desenlace que se evaluó en este sentido fue la proporción de tiempo de seguimiento empleado en acudir o estar en el hospital; la cual varió entre 3% y 100%, con una mediana de 16% del tiempo de seguimiento empleado en acudir o estar hospitalizado en el Instituto.

DATOS SOBRE REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

El 89% (24) de los pacientes fue transfundido durante el seguimiento de la enfermedad. La mediana de unidades de eritrocitos transfundidas por paciente durante el seguimiento fue 4, con intervalo de 0 a 49; no hubo diferencias entre subgrupos. Respecto al requerimiento de transfusión de plaquetas se observó que el subgrupo de QP recibió menor cantidad de unidades de plaquetas que los subgrupos de QIR y TS.

Se utilizó un parámetro de requerimiento transfusional ajustado por el tiempo de seguimiento, que incluye tanto unidades de eritrocitos como de plaquetas en el mismo valor (unidades transfundidas por mes); para calcularlo se sumó el número de unidades de eritrocitos y de plaquetas transfundidas en total, cuyo resultado posteriormente se dividió entre el número de meses de seguimiento; en el análisis de este desenlace no se observaron diferencias entre los subgrupos (*tabla 8*).

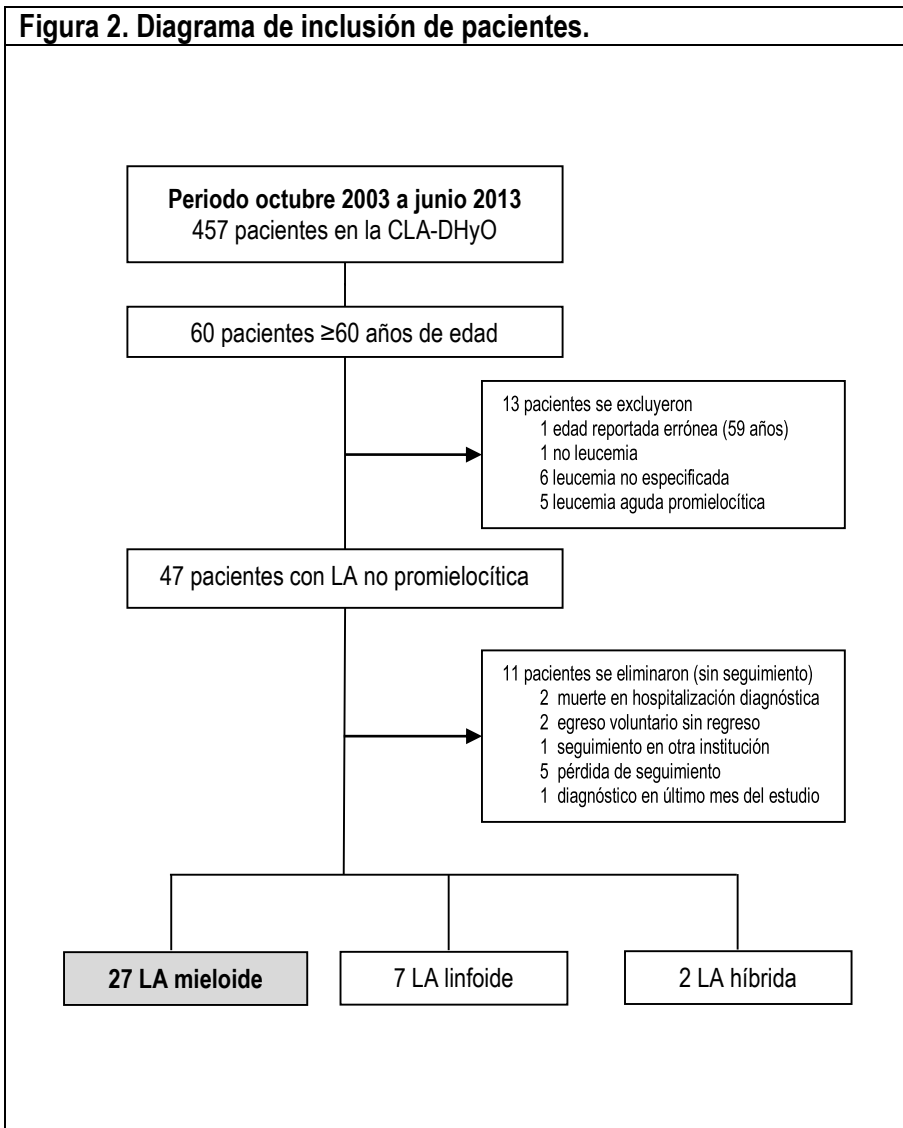
DATOS SOBRE MORBILIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO

Se evaluaron la frecuencia de infecciones de cualquier tipo que ameritará tratamiento antimicrobiano ambulatorio y/o hospitalario, así como de episodios de neutropenia grave febril; si bien la prevalencia de infecciones durante el seguimiento fue alta (77.8%, *tabla 7*), la mediana del número de infecciones fue 1, con un intervalo de 0-5. En el análisis comparativo entre subgrupos se observó que los pacientes que recibieron únicamente TS, presentaron menos infecciones que los otros subgrupos; en cuanto a los episodios de neutropenia grave febril no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (*tabla 9*). Respecto al desarrollo de complicaciones de cualquier tipo relacionadas a tratamiento, éstas resultaron más frecuentes en los pacientes del subgrupo de QIR.

SUPERVIVENCIA

La mediana de supervivencia global fue de 30 semanas, con un intervalo de entre 1 a 110 semanas; se observó una tendencia de mayor supervivencia en el subgrupo de QIR (*tabla 8*).

Se elaboraron curvas de supervivencia acumulada a los 3, 6, 9, 12 meses (*figuras 4-7*), así como una curva de supervivencia global (*figura 8*); sin embargo, tras analizarlas con la prueba de *Mantel-Cox (logarítmico-ordinal)*, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.



CLA-DHyO = Clínica de Leucemias Agudas del Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ.
LA = leucemia aguda.

Tabla 5. Años de diagnóstico de LAM en AM.

Año	Total <i>n</i> = 27	QIR <i>n</i> = 12	QP <i>n</i> = 8	TS <i>n</i> = 7
2003, <i>n</i> (%)	2 (7.40)	2 (16.7)	0 (0.0)	3 (42.9)
2004, <i>n</i> (%)	1 (3.70)	1 (8.30)	0 (0.0)	0 (0.0)
2005, <i>n</i> (%)	3 (11.1)	2 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)
2006, <i>n</i> (%)	4 (14.8)	1 (8.30)	0 (0.0)	0 (0.0)
2007, <i>n</i> (%)	2 (7.40)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
2008, <i>n</i> (%)	3 (11.1)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
2009, <i>n</i> (%)	4 (14.8)	2 (16.7)	2 (25.0)	0 (0.0)
2010, <i>n</i> (%)	1 (3.70)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
2011, <i>n</i> (%)	3 (11.1)	1 (8.30)	1 (12.5)	1 (14.3)
2012, <i>n</i> (%)	2 (7.40)	1 (8.30)	0 (0.0)	1 (14.3)
2013, <i>n</i> (%)	2 (7.40)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)

AM= adultos mayores; QIR= quimioterapia inductora de remisión; QP= quimioterapia paliativa; TS= tratamiento de soporte; valor de $p= 0.22$ por prueba de χ^2 .

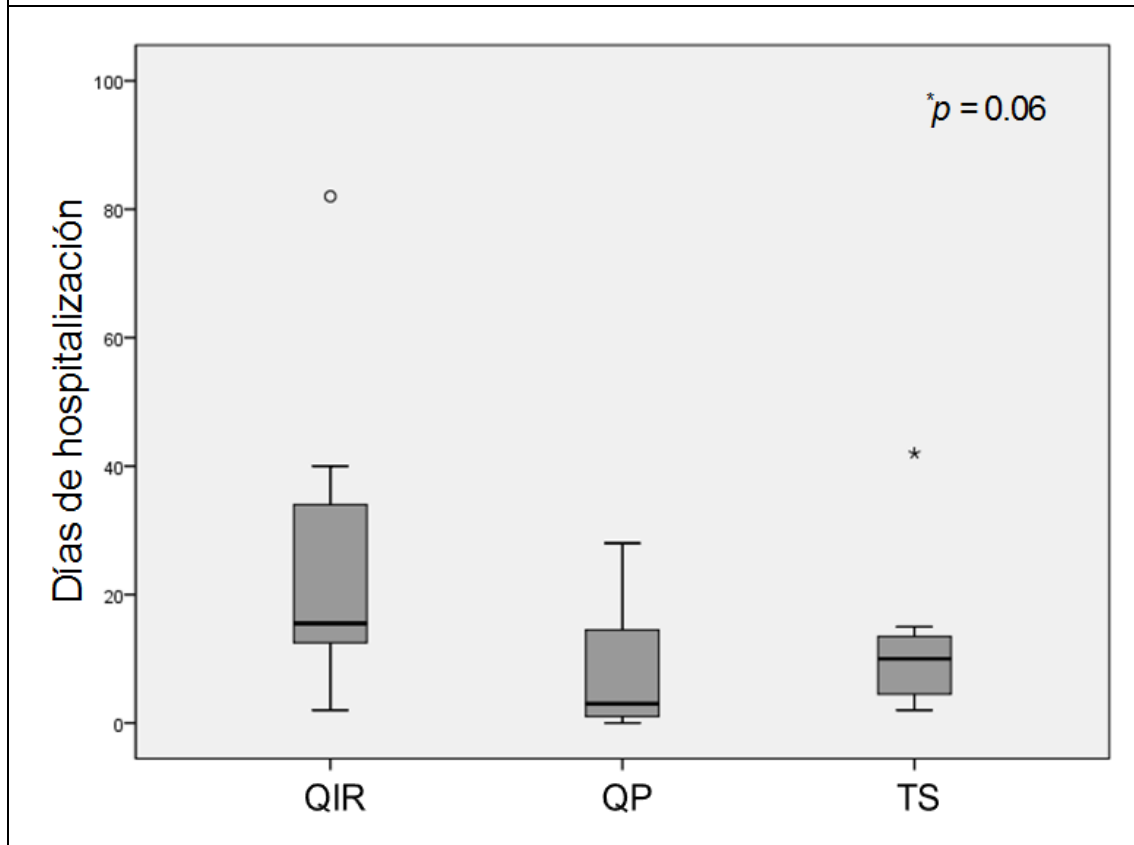
Tabla 6. Características sociodemográficas de LAM en adultos mayores.

Características	Total n= 27	QIR n= 12	QP n= 8	TS n= 7	p
Edad en años, media \pm σ	69.9 \pm 6.3	68.3 \pm 6.5	69.6 \pm 5.1	72.9 \pm 7.1	
mediana (mín-máx)	67.0 (60-85)	66.0 (60-82)	70.0 (62-76)	71.0 (66-85)	0.43§
Mujeres, n (%)	10 (37.0)	4 (33.3)	3 (37.5)	3 (42.9)	0.92§
Nivel socioeconómico					0.50§
1-2, n (%)	7 (26.0)	3 (25.0)	2 (25.0)	2 (28.6)	
3-4, n (%)	10 (37.0)	4 (33.3)	4 (50.0)	2 (28.6)	
5-7, n (%)	10 (37.0)	5 (41.7)	2 (25.0)	3 (42.9)	
Escolaridad					0.42§
Analfabetismo, n (%)	2 (7.40)	0 (0)	1 (12.5)	1 (14.3)	
Primaria, n (%)	6 (22.2)	4 (33.3)	1 (12.5)	1 (14.3)	
Secundaria, n (%)	10 (37.0)	2 (16.7)	4 (50.0)	4 (57.1)	
Preparatoria, n (%)	4 (14.8)	2 (16.7)	2 (25.0)	0 (0)	
Licenciatura, n (%)	4 (14.8)	3 (25.0)	0 (0)	1 (14.3)	
Posgrado, n (%)	1 (3.70)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	
Estado civil					0.77§
Casado, n (%)	20 (74.1)	9 (75.0)	6 (75.0)	5 (71.4)	
Viudo, n (%)	4 (14.8)	1 (8.30)	1 (12.5)	2 (28.6)	
Soltero, n (%)	2 (7.40)	1 (8.30)	1 (12.5)	0 (0)	
Unión libre, n (%)	1 (3.70)	1 (8.30)	0 (0)	0 (0)	
Lugar de residencia					0.53§
Distrito Federal, n (%)	16 (59.2)	6 (50.0)	5 (62.5)	5 (71.4)	
Área metropolitana, n (%)	4 (14.8)	3 (25.0)	0 (0)	1 (14.3)	
Provincia, n (%)	7 (26.0)	3 (25.0)	3 (37.5)	1 (14.3)	
Religión					0.48§
Ninguna, n (%)	2 (7.4)	2 (16.7)	0 (0)	0 (0)	
Católica, n (%)	22 (81.5)	9 (75.0)	7 (87.5)	6 (85.7)	
Evangelista, n (%)	2 (7.4)	0 (0)	1 (12.5)	1 (14.3)	
Otra, n (%)	1 (3.4)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	

QIR= quimioterapia inductora de remisión; QP= quimioterapia paliativa; TS= tratamiento de soporte; σ = desviación típica; mín-máx= valores mínimo y máximo.

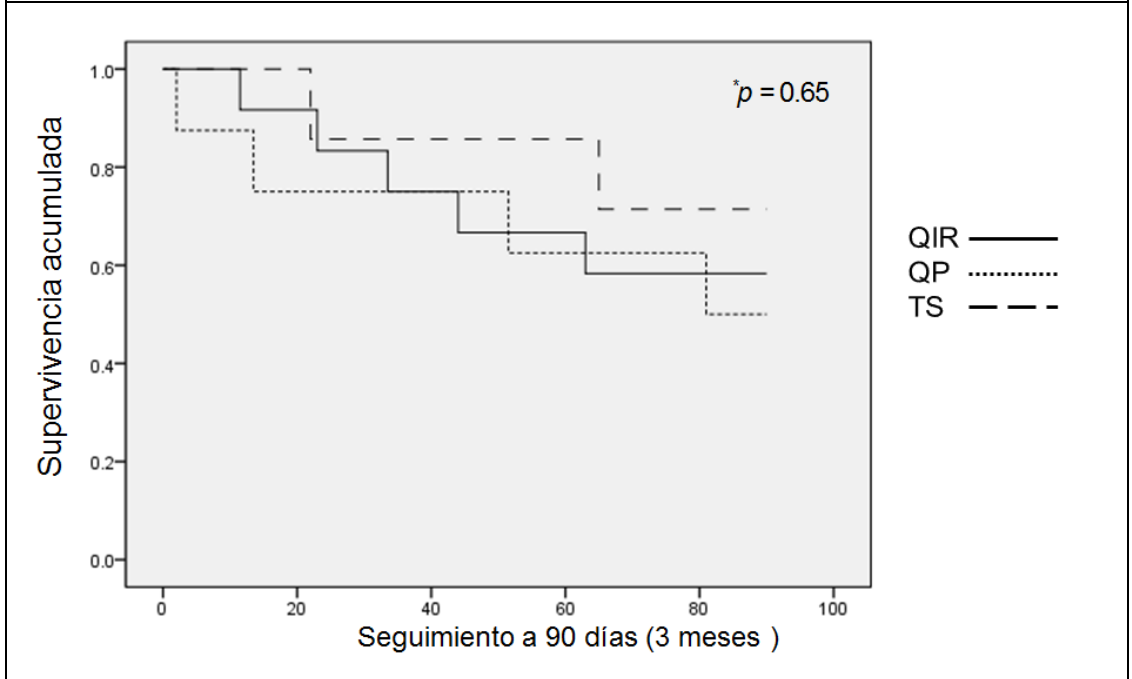
§valores de p obtenidos mediante prueba de χ^2 .

Figura 3. Estancia hospitalaria global de adultos mayores con LAM.



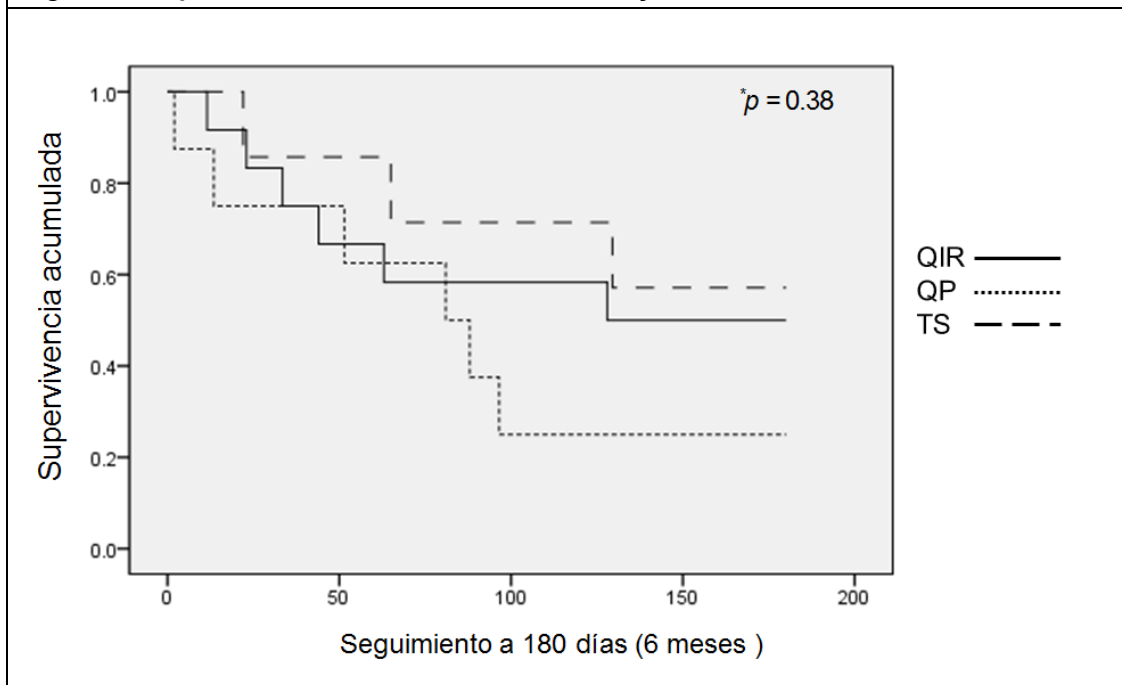
QIR= quimioterapia inductora de remisión; QP= quimioterapia paliativa; TS= tratamiento de soporte.
*prueba de *Kruskal-Wallis*.

Figura 4. Supervivencia a 3 meses de adultos mayores con LAM.



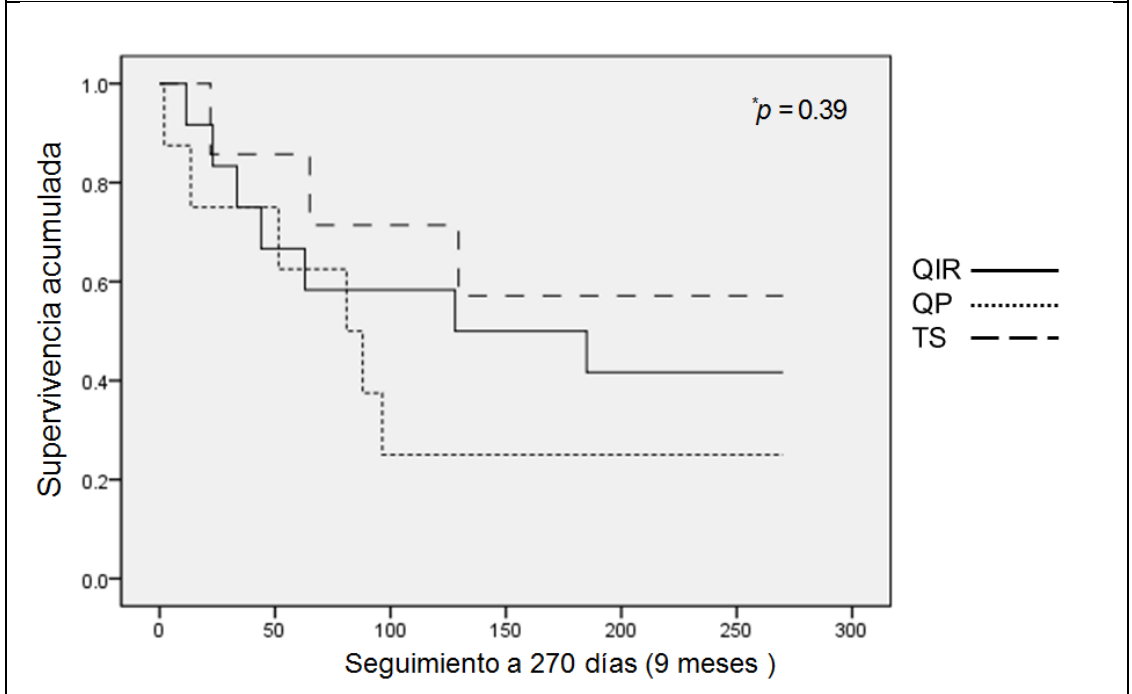
QIR= quimioterapia inductora de remisión; QP= quimioterapia paliativa; TS= tratamiento de soporte.
*prueba de Mantel-Cox (logaritmico-ordinal).

Figura 5. Supervivencia a 6 meses de adultos mayores con LAM.



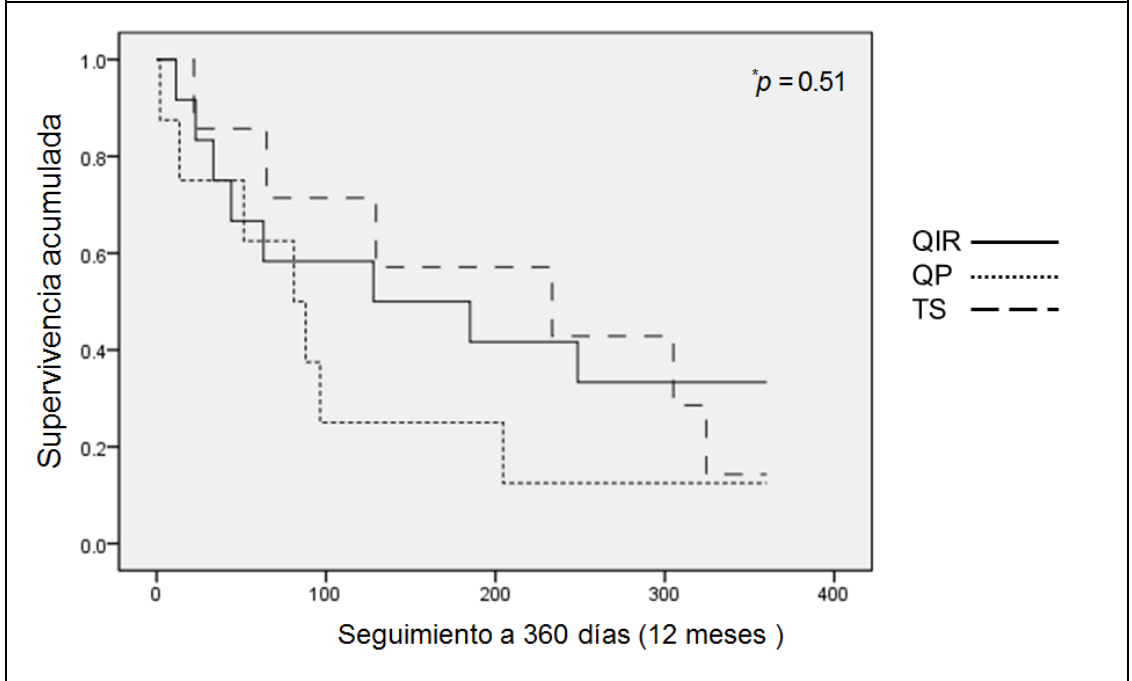
QIR= quimioterapia inductora de remisión; QP= quimioterapia paliativa; TS= tratamiento de soporte.
*prueba de Mantel-Cox (logaritmico-ordinal).

Figura 6. Supervivencia a 9 meses de adultos mayores con LAM.



QIR= quimioterapia inductora de remisión; QP= quimioterapia paliativa; TS= tratamiento de soporte.
*prueba de Mantel-Cox (logarítmico-ordinal).

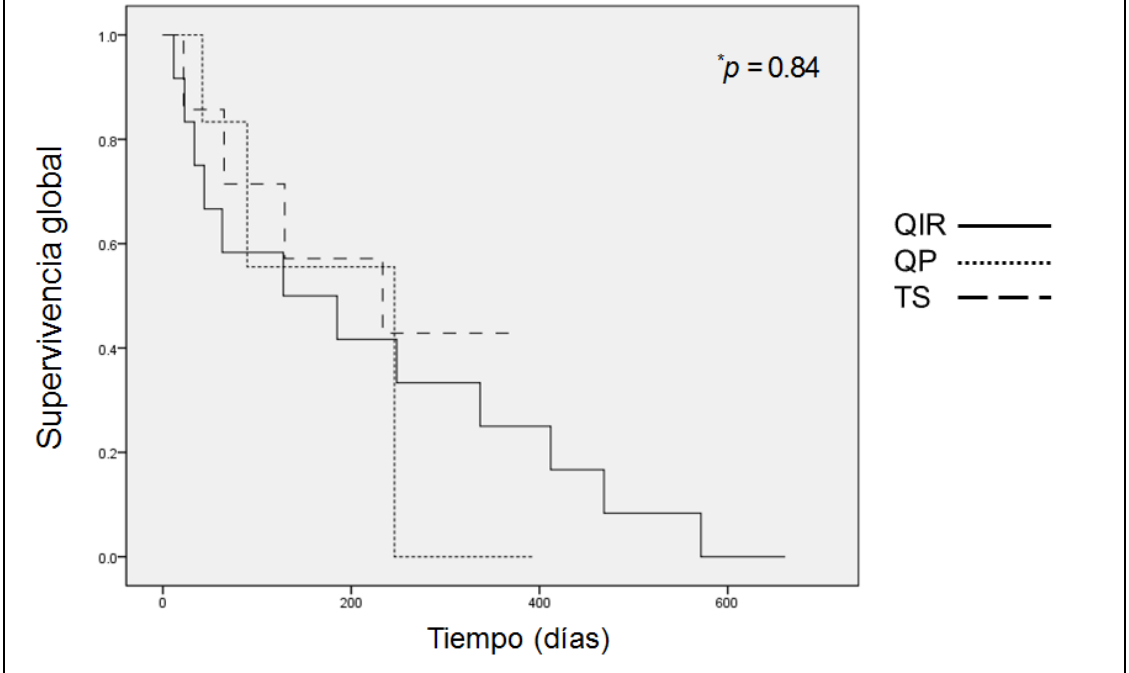
Figura 7. Supervivencia a 12 meses de adultos mayores con LAM.



QIR= quimioterapia inductora de remisión; QP= quimioterapia paliativa; TS= tratamiento de soporte.

*prueba de Mantel-Cox (logaritmico-ordinal).

Figura 8. Supervivencia global de adultos mayores con LAM.



QIR= quimioterapia inductora de remisión; QP= quimioterapia paliativa; TS= tratamiento de soporte.
*prueba de Mantel-Cox (logarítmico-ordinal).

DISCUSIÓN

RESULTADOS CLAVE

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de tratamiento (QIR, QP y TS) mediante una estrategia de análisis por intención de tratar respecto a los siguientes desenlaces: supervivencia, utilización de servicios médicos, unidades transfundidas por mes, y la proporción del tiempo de seguimiento empleado en acudir o estar en el hospital.

Se observó un menor requerimiento de transfusiones de unidades de plaquetas en el subgrupo de QP. El subgrupo de TS presentó menor número de infecciones durante el seguimiento. Las complicaciones relacionadas a tratamiento fueron más frecuentes en el subgrupo de QIR.

El 50% de los pacientes del subgrupo de QP eran atendidos en el Instituto antes del desarrollo de la LAM. El 100% de los pacientes del subgrupo de QIR ingresaron de primera vez al Instituto para el diagnóstico y/o manejo de la LAM.

Se encontraron tendencias a la significancia estadística respecto a mayor prevalencia de citogenética desfavorable y a más días de hospitalización en el subgrupo de QIR, en comparación con los otros subgrupos.

LIMITACIONES

La principal limitación del estudio es el tamaño de muestra, lo cual disminuyó su poder estadístico en el análisis de los datos, para detectar diferencias significativas entre los subgrupos. Otro aspecto que limita el estudio es su naturaleza retrospectiva.

Por otro lado, el tratamiento administrado y los regímenes de quimioterapia prescritos a los pacientes no se basaron en un proceso estandarizado o protocolizado; si no que dependió del médico hematólogo tratante a cargo de cada caso.

No fue posible realizar análisis comparativos respecto a razones costo-beneficio ni a parámetros de calidad de vida relacionada con la salud de acuerdo a las distintas modalidades de tratamiento, debido a que la información sobre estos aspectos no estaba disponible.

INTERPRETACIÓN

Los adultos mayores representaron el 13% de los pacientes atendidos en el periodo de 2003 a 2013 en la Clínica de Leucemias Agudas del INCMNSZ; lo cual es discretamente mayor a lo reportado en un estudio italiano de 70 pacientes de dos hospitales con información de 1987 a 1996, donde la proporción de adultos mayores fue de 8% (Ferrara *et ál*, 1998). En un reporte del Registro Sueco de Leucemias Agudas (SALR por sus siglas en inglés), que incluyó información de 1995 a 2007, se reunieron datos de alrededor de 2700 pacientes con LAM; la proporción de adultos mayores resulto de aproximadamente 75% del total (Juliussen *et ál*, 2009). Tal

discrepancia puede deberse al tipo de institución médica, es decir, en hospitales generales es esperable que la proporción de adultos mayores con LAM se menor a la de hospitales especializados en enfermedades oncológicas de adultos.

La LAM fue más frecuente en hombres que en mujeres [1.7:1], como se ha descrito en otros países; aunque la magnitud del predominio en hombres, es mucho menor a la observada en los EUA, de acuerdo a los últimos datos del programa de Vigilancia Epidemiológica y Desenlaces (*SEER* por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional de Cancerología de ese país, que muestran una relación hombres mujeres cercana a 10:1 (Ferlay *et ál*, 2010). Tal hallazgo en parte pueda estar relacionado a que en general en México la proporción de hombres que buscan atención médica o que ingresan a los hospitales es menor que la de mujeres.

Al 44% de los casos de LAM no promielocítica de adultos mayores se le administró quimioterapia inductora de remisión, lo cual es similar a lo reportado a nivel mundial con cifras menores del 50% (Juliusson *et ál*, 2009). Sin embargo, la proporción de adultos mayores con LAM que se administra quimioterapia con intención de inducción de remisión, es variable dependiendo la serie analizada; en un estudio que reunió información de casi 2700 pacientes, que describió la atención habitual de adultos mayores con LAM del programa gubernamental *Medicare* de los EUA solo al 30% de los pacientes ancianos se le prescribió algún tipo de quimioterapia (sin especificar regímenes de baja o alta intensidad), al analizar por subgrupos de edad, se observó que de los adultos de 65 -75 años de edad al 49% se le trató con quimioterapia y de

los mayores de 85 años al 7% (Menzin *et ál*, 2002) . Por otro lado, en un estudio de un hospital brasileño se reportó que al 52% de sus pacientes ancianos mayores de 70 años recibieron tratamiento de inducción a la remisión con dosis bajas de arabinósido C (Rodrigues *et ál*, 2003).

La prevalencia de citogenética desfavorable fue 31%, similar a la reportado en un estudio estadounidense en el cual se observó una prevalencia de 38% de citogenéticas desfavorables en adultos de 56-75 años de edad con LAM (Appelbaum *et ál*, 2006).

Se emplearon múltiples esquemas de quimioterapia inductora de remisión, en general incluían citarabina y algún antraciclino, lo cual es congruente con el manejo vigente de esquemas quimioterapéuticos de inducción de remisión de LAM en adultos mayores.

La supervivencia global en el grupo tratado con quimioterapia inductora de remisión resulto una mediana de 36.7 semanas, en comparación con quimioterapia paliativa 14.4 semanas y tratamiento de soporte 19.5 semanas, sin embargo tales diferencias no alcanzaron significancia estadística. Probablemente este resultado es debido en parte a que ningún paciente de los que recibieron QIR logró remisión completa; lo cual es muy distinto de lo reportado en EUA donde las tasas de remisión completa varían entre 19% y 49% en los pacientes atendidos en el programa *Medicare* (Appelbaum *et ál*, 2006).

La tendencia observada de mayor prevalencia de citogenética desfavorable en el subgrupo de QIR (42%), probablemente contribuyó a que no se alcanzará remisión completa en estos pacientes.

Respecto a la proporción de tiempo de seguimiento empleado en acudir o estar en el hospital, la cual resultó de 30%, sin observarse diferencias entre los subgrupos es menor a la reportado en un estudio holandés prospectivo de 60 pacientes donde fue de 55% (Löwenberg *et ál*, 1989). Este hallazgo pudiera en parte explicarse por los avances en la atención hospitalaria de complicaciones relacionadas con LAM y su tratamiento, logrado en las últimas dos décadas.

A los pacientes tratados con quimioterapia paliativa se les transfundió menos unidades de plaquetas durante el seguimiento. En estudios previos se ha observado que esquemas de quimioterapia de baja intensidad producen menor hipoplasia medular que regímenes a dosis estándar de quimioterapia inductora de remisión en adultos mayores (Nazha *et ál*, 2013).

Otro parámetro en el que se observó diferencia estadística fue que todos los pacientes del subgrupo de quimioterapia inductora de remisión ingresaron al Instituto de primera vez; lo cual fue distinto de lo observado en el subgrupo de quimioterapia paliativa en el cual la mitad de los pacientes ya eran atendidos previamente en el Instituto.

Es probable que la morbilidad previa por la cual estos enfermos (subgrupos de QP y de TS) eran atendidos en el Instituto antes del diagnóstico de LAM, haya influido en la decisión del médico hematólogo tratante de no considerarlos aptos para recibir quimioterapia inductora de remisión.

En cuanto a la morbilidad asociada con tratamiento de los adultos mayores con LAM se observó que las complicaciones relacionadas a tratamiento, consideradas como si ocurrieron o no en los pacientes, resultaron más frecuentes en el subgrupo que recibió quimioterapia inductora de remisión. Lo anterior era un hallazgo esperable, que se ha descrito en estudios previos; y se debe a los efectos adversos conocidos de los agentes quimioterapéuticos empleados para la LAM.

El número de infecciones ocurridas en los pacientes durante el seguimiento, resultó menor en el subgrupo que recibió únicamente tratamiento de soporte. Lo anterior al parecer no está relacionado con el número de visitas al servicio de urgencias, el número de hospitalizaciones o la estancia hospitalaria global, pues estos parámetros no resultaron diferentes en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia inductora de remisión o quimioterapia paliativa. La definición operacional de esta variable incluía cualquier tipo de infección independientemente de su gravedad (ameritará atención en el servicio de urgencias u hospitalización), como candidosis bucal, herpes zoster, faringoamigdalitis, infecciones urinarias o mucositis leve; lo cual pudo haber incrementado la prevalencia de infección en los otros subgrupos de tratamiento.

GENERALIZACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados encontrados de este estudio son representativos de adultos mayores con LAM no promielocítica atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, los cuales provienen en su mayoría de la Ciudad de México y otros sitios del área metropolitana; no pueden generalizarse al resto de adultos mayores de nuestro país u otros países latinoamericanos en los cuales existe la posibilidad de diferencias respecto a las características hematoclínicas de la LAM y los tipos de quimioterapia, tratamientos de soporte y la respuesta a los mismos.

CONCLUSIONES

Los adultos mayores representan el 13% de los casos atendidos en la Clínica de Leucemias Agudas del Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ.

Se observó una relación 5:1 mieloide y linfoide entre las leucemias agudas en adultos mayores.

Aproximadamente al 44% de los ancianos con LAM no promielocítica se les administró inicialmente quimioterapia inductora de remisión.

La prevalencia de citogenética desfavorable fue de 31% en el total de los pacientes.

No se encontraron diferencias con significancia estadística en supervivencia, uso de servicios médicos, unidades transfundidas por mes entre los adultos mayores con LAM no promielocítica manejados con quimioterapia inductora de remisión, quimioterapia paliativa o tratamiento de soporte en el INCMNSZ en el periodo de 2003 a 2013.

Al subgrupo de quimioterapia paliativa se le transfundió menos unidades de plaquetas; el subgrupo de tratamiento de soporte presentó menos infecciones; y el subgrupo de quimioterapia inductora de remisión desarrolló más complicaciones relacionadas a tratamiento.

Hubo tendencias estadísticas respecto a más hospitalizaciones, más días de internación y mayor prevalencia de citogenética desfavorable en los pacientes del subgrupo de quimioterapia inductora de remisión.

RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

Es necesario realizar estudios prospectivos que evalúen la utilidad de estrategias para seleccionar mejor a los adultos mayores con leucemia aguda mieloide no promielocítica candidatos a tratamiento inductor de remisión; como serían la utilización de puntajes de predicción o de la evaluación geriátrica integral.

Es pertinente también la realización de estudios que evalúen el impacto en parámetros de calidad de vida relacionada con la salud de las distintas modalidades de tratamiento para esta enfermedad en ancianos.

También sería útil llevar a cabo análisis de costo-beneficio de las opciones terapéuticas para adultos mayores con LAM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, *et ál.* Age and acute myeloid leukemia. **Blood.** 2006 May 1; 107(9): 3481.
- Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, *et ál.* [Acute lymphoblastic leukemia: experience in adult patients treated with hyperCVAD and 0195 Protocol, at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Cohort 2003-2007]. **Rev Invest Clin.** 2008 Nov-Dec; 60(6): 459. Spanish.
- Behringer B, Pitako JA, *et ál.* Prognosis of older patients with acute myeloid leukemia receiving either induction or non curative treatment: a single-center retrospective study. **Ann Hematol.** 2003 Jul; 82(7): 381.
- Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, *et ál.* Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. **J Clin Oncol.** 2009 Jan 1;27(1):61-9.
- Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, *et ál.* [Acute myeloid leukemia in adults: experience at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán from 2003 to 2008]. **Rev Invest Clin.** 2010 Mar-Apr; 62(2): 100. Spanish.
- Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, *et ál.* A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. **Cancer.** 2007 Mar 15;109(6):1114-24.
- Cornell RF, Palmer J. Adult acute leukemia. **Dis Mon.** 2012 Apr; 58(4): 219.
- Crespo-Solís E. Epidemiología de las leucemias agudas. **Rev Hematol.** 2010 Abr-May; 11(Supl. 1): 37.
- Doubek M, Palasek I, Brychtova Y, *et ál.* Acute myeloid leukemia treatment in patients over 60 years of age. Comparison of symptomatic, palliative, and aggressive therapy. **Neoplasma.** 2005; 52(5): 411.
- Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. **J Clin Oncol.** 2007 May 10; 25(14): 1908.
- Ferrara F, Annunziata M, Copia C, *et ál.* Therapeutic options and treatment results for patients over 75 years of age with acute myeloid leukemia. **Haematologica.** 1998 Feb; 83(2): 126.
- Ferrara F, Palmieri S, Leoni F. Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukemia. **Crit Rev Oncol Hematol.** 2008 Jun;66(3):181-93.
- Ferrara F. Treatment of older patients with acute myeloid leukaemia. **Lancet.** 2010 Dec 11;376(9757):1967-8.
- Fernandez HF, Sun Z, Yao X, *et ál.* Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. **N Engl J Med.** 2009 Sep 24;361(13):1249-59.
- González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, *et ál.* [Acute leukemia frequency observed in a reference hospital]. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc.** 2012 Mar-Apr; 50(2): 167. Spanish.

- Grimwade D, Walker H, Harrison G, *et ál.* The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. **Blood.** 2001 Sep 1; 98(5): 1312.
- Hernández-Boluda JC, Sierra J, Esteve J, *et ál.* Treatment of elderly patients with AML: results of an individualized approach. **Haematologica.** 1998 Jan; 83(1): 34.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, *et ál.* **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010**, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, en base a los datos presentados en noviembre de 2012 por el SEER, publicados en sitio de internet del SEER en 2013.
- Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, *et ál.* Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. **Blood.** 2009 Apr 30; 113(18): 4179.
- Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, *et ál.* Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. **Blood.** 2012 Apr 26;119(17):3890-9.
- Lengfelder E, Hanfstein B, Haferlach C, *et ál.* Outcome of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: results of the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. **Ann Hematol.** 2013 Jan;92(1):41-52.
- Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, *et ál.* [Long-term treatment and prognostic factors in adult acute myeloblastic leukemia. Experience of the INNSZ group Puebla-Monterrey-Mexico]. **Rev Invest Clin.** 1991 Jul-Sep; (3): 215. Spanish.
- Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, *et ál.* High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. **N Engl J Med.** 2009 Sep 24;361(13):1235-48.
- Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, *et ál.* On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. **J Clin Oncol.** 1989 Sep; 7(9): 1268.
- Menzin J, Lang K, Earle CC, *et ál.* The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. **Arch Intern Med.** 2002 Jul 22;162(14):1597-603.
- Nazha A, Ravandi F. Acute myeloid leukemia in the elderly: do we know who should be treated and how? **Leuk Lymphoma.** 2013 Jul 26. [Epub ahead of print].
- Ramos C, Rozen E, León M, *et ál.* [Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in two cohorts of Mexican patients]. **Rev Med Chil.** 2011 Sep; 139(9): 1135. Spanish.
- Rodrigues CA, Chauffaille ML, Pelloso LA, *et ál.* Acute myeloid leukemia in elderly patients: experience of a single center. **Braz J Med Biol Res.** 2003 Jun; 36(6): 703.
- Rodríguez JN, Fernández-Jurado A, Martino ML, *et ál.* [Acute myeloid leukemia in those over 70 years of age. Experience using low-dose ara-C treatment]. **Sangre (Barc).** 1998 Feb; 43(1): 35. Spanish.
- Rowe JM. Closer to the truth in AML. **Blood.** 2009 Apr 30; 113(18): 4129.
- Secretaría de Salud. Ley General de Salud. Acuerdo por el que se emiten los criterios generales y la metodología a los que deberán sujetarse los procesos de clasificación socioeconómica de pacientes en los establecimientos que presten servicios de atención médica de la Secretaría de

Salud y de las entidades coordinadas por dicha Secretaría. **Diario Oficial de la Dederación (DOF)**. Publicado el 12 de mayo de 2013.

- Smith CM. Origin and uses of primum non nocere - above all, do no harm!. **J Clin Pharmacol**. 2005 Apr;45(4):371.
- Thomas X, Suciú S, Río B, *et ál*. Autologous stem cell transplantation after complete remission and first consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61-70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study. **Haematologica**. 2007 Mar; 92(3): 389.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, *et ál*. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**. 2009 Jul 30; 114(5): 937.
- Yates JW, Wallace HJ Jr, Ellison RR, *et ál*. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. **Cancer Chemother Rep**. 1973 Nov-Dec;57(4):485-8.

Esta tesis se imprimió en
PAPEL *BOND* TAMAÑO 41 x 51 P GRAMAJE 120 g/m²
TIRAJE DE 5 EJEMPLARES
Distrito Federal, México.
Agosto 2013

