



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

“Utilidad del Índice Pronóstico Paliativo y el Índice de Comorbilidad de Charlson como predictor de muerte temprana en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda refractarios a más de una línea terapéutica y candidatos a terapia paliativa”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
RAFAEL ANTONIO TREJO AYALA

ASESOR:
DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

MÉXICO, D.F., A 31 JULIO DE 2015



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. Lino E. Cardiel Marmolejo

Director de Educación y Capacitación en Salud
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Juan Collazo Jaloma

Jefe del Servicio de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel

Profesor Titular de Posgrado de la Especialidad de Hematología
Jefe del área clínica del Servicio de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Rafael Antonio Trejo Ayala

Residente de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Contenido

Agradecimientos	5
Resumen General	6
1. MARCO TEÓRICO	7
1.1. Antecedentes	7
1.2. Epidemiología.....	7
1.3. Pronóstico general y Estrategias de tratamiento.....	8
1.4. Pronóstico posterior a una recaída.....	9
1.5. El final de la vida en el paciente con neoplasia Hematológica.....	9
1.6. Cuidados Paliativos.....	10
1.6.1. Cuidados Paliativos en Neoplasias Hematológicas.....	11
1.7. Índices pronósticos en Neoplasias	12
1.7.1. Aplicación de Índices pronósticos en Neoplasias Hematológicas.....	16
1.8. Pronóstico en paciente con Leucemia Linfoide Aguda	16
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. HIPÓTESIS	18
H0	18
H1	18
5. OBJETIVOS	18
5.1. Objetivo Primario.....	18
5.2. Objetivos Secundarios.....	18
6. METODOLOGÍA	19
6.1. Tipo y diseño del estudio.....	19
6.2. Población y tamaño de la muestra.....	19
6.3. Criterios de selección	19
6.3.1. Criterios de inclusión.....	19
6.3.2. Criterios de exclusión	19
6.3.3. Criterios de eliminación.....	19
7. VARIABLES	19
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	20
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21

10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	21
11. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	21
12. RECURSOS	22
13. RESULTADOS	22
13.1. Tratamiento.....	23
13.2. Características de los pacientes al momento de ser sometidos a tratamiento paliativo.	24
13.3. Supervivencia global.....	23
14. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	26
15. REFERENCIAS	28

Agradecimientos

En primer lugar a mi madre porque sin ella no estaría en este mundo ni hubiera logrado todas mis metas y sueños, usted es mi ejemplo a seguir en esfuerzo y valor, gracias por enseñarme que el único límite es el cielo.

También al resto de mi familia que me ha seguido apoyando a pesar de la distancia, mi hermano Mauricio que es un pilar importante de mi vida. Caro por ser la mejor hermana y amiga que sin ti no tendría la dirección de mi vida, gracias por darme ánimos en la debilidad, alegría en la tristeza, gracias por ser *my sunshine*.

Al servicio de Hematología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social que me apoyaron para poder iniciar este camino que llega a su conclusión sobretodo Dra. Echegoyen, Dr. Carranza y Dra. Iris porque muy pronto seré compañero suyo.

A la Dra. Margarita Linares y la Dra. Diana Cabrera que me han brindado su amistad incondicional y me alentaron en continuar esta meta.

No puedo dejar de agradecer a mi nueva familia que he conocido en mi segundo hogar: El Servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” los maestros y ahora amigos que me han enseñado y guiado en la Hematología, mi sensei, maestro, guía y amigo el Doctor Christian Ramos que aunque siempre me ha hecho sentir que no se nada porque él si lo sabe todo, gracias a él no dejare de ver la hematología como la mejor decisión de mi vida y que sí se pueden cambiar las cosas con constancia, perseverancia y tenacidad. Al Doctor Five que es un gran amigo y ejemplo de hematólogo un día quiero ser como usted, mi madre mexicana: Dra. Leon, gracias por todo su cariño. Así como al resto de maestros hematólogos de quienes he aprendido tanto: Dra. Rozen, Dr. Kassack, Dr. Collazo, Dr. Gutierrez, Dra. Gallardo, Dr. Martinez Murillo, Dra. Rivas.

A mis hermanos y compañeros en este camino, los mejores TNMT: ZAZ, PEPE, GABI y WASHI porque han estado en buenas y malas, gracias por ser una familia para mi, los quiero un buen como dicen aquí en México....

Por último a todos esas personas que me permitieron aprender de ellos, que son ejemplo a seguir, que ya no están aquí porque es canija esta enfermedad pero ellos la sobrepasaron y me mostraron a luchar; tristemente son parte de éste estudio, gracias mi queridos amigos que me enseñaron además de hematología; a ser más humano, empatico, agradecido a la vida, a ser feliz en el dolor, a querer a los demás, a disfrutar cada momento, hoy ya descansan: Nacho, Maribel, Sweet Ericka, Miguelito, Adrianita, Raul, Margarita, Irving..... *Gracias*.

Resumen General

Planteamiento del problema. Cerca del 25% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LAL) serán refractarios al primer esquema de tratamiento y el resto contarán con una supervivencia libre de enfermedad por debajo del 40%. A pesar de este escenario, y en diferencia a otras neoplasias, lo habitual es continuar con tratamientos agresivos, y apenas el 18% de pacientes reciben tratamiento paliativo al final de su vida, a pesar de la considerable disminución a la calidad de vida que experimentan estos pacientes. Gran parte de esto se justifica en el hecho de que a pesar de contar con escalas pronósticas, estas fueron diseñadas para tumores sólidos, o bien requieren de demasiados parámetros de laboratorio para ser calculados.

Objetivo. Establecer si las escalas pronósticas del IPP (Índice Pronóstico Paliativo) y ICC (Índice de Comorbilidad de Charlson) pueden predecir la supervivencia de los pacientes con LAL refractarios a más de una línea terapéutica y candidatos a terapia paliativa

Hipótesis: Si el IPP y el ICC pueden predecir la mortalidad a corto plazo de los pacientes portadores de diversos tipos de cáncer sólidos, pero no hematológicos que poseen particularidades específicas, entonces al aplicarse a los pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda fuera de tratamiento intensivo no lograrán predecir adecuadamente la mortalidad temprana.

Diseño general del estudio. Cohorte retrospectiva observacional de tipo analítico, descriptivo y prolectivo.

Variables: independientes: IPP, IPC, Género. Dependientes: muerte, soporte transfusional.

Análisis estadístico. Para el análisis de supervivencia se utilizará el método de Kaplan-Meier y se utilizará el análisis log-rank para obtener la significancia estadística, considerando estadísticamente significativamente una $p \leq 0.05$, con un Intervalo de Confianza del 95%. Para comprobar la prueba de hipótesis entre los diversos índices y la necesidad de soporte transfusional se utilizará la prueba estadística no paramétrica ji-cuadrado.

Utilidad del Índice Pronóstico Paliativo y el Índice de Comorbilidad de Charlson como predictor de muerte temprana en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda refractarios a más de una línea terapéutica y candidatos a terapia paliativa.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia la cual acorde a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se encuentra englobada dentro de las neoplasias de precursores linfoides.¹ Su diagnóstico de forma general se basa en los hallazgos morfológicos en conjunto con los marcadores detectados por citometría de flujo. El pronóstico de los pacientes ha mejorado drásticamente gracias a los avances en el entendimiento de la biología molecular y la detección de diversos blancos moleculares principalmente inhibidores de cinasa de tirosina, los cuales han modificado la supervivencia libre de enfermedad.² El tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda consiste actualmente en la combinación de múltiples agentes de quimioterapia, inmunoterapia, inhibidores de cinasa de tirosina y en caso de contar con un donador HLA-compatibles ser sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.^{3,4}

1.2. Epidemiología.

La incidencia acumulada ajustada a la edad en los Estados Unidos es de 1 por cada 100,000 personas con picos entre los 2 a 5 años y un segundo pico por encima de los 50 años.⁵ En un estudio reciente publicado por Dores y colaboradores basándose en los registros desde el 2001-2007 en los Estados Unidos estimaron una incidencia de LLA en población hispana era mayor que en la población no latina (IR=10.2).⁶ En México, acorde al registro mundial de Cáncer (Globocan, 2008) la incidencia acumulada de leucemia es de 6.3 casos por 100,000 personas, con una tasa de mortalidad de 4.8/100,000 personas.⁷ Acorde al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, en el 2002 se registraron 1720 casos de LLA encontrándose por encima de la Leucemia Mieloide Aguda con 944 nuevos casos, siendo la LLA más frecuente a diferencia de en otras regiones del mundo.⁸ En el Hospital General de México, un centro de referencia para la atención de Leucemias Agudas establecido en el Distrito Federal se evaluaron la frecuencia de leucemias agudas en dos periodos de tiempo con 16 años de diferencia, siendo la LLA la variante más frecuente (62% versus 38%).⁹

1.3. Pronóstico general y Estrategias de tratamiento.

La mortalidad asociada a leucemia ha disminuido. Esto es debido al uso de diversas combinaciones de quimioterapia, la adición de nuevos agentes (inmunoterapia, inhibidores de cinasa de tirosina) o la modificación química de medicamentos ya existentes (pegilación).¹⁰ La mortalidad por leucemia ha disminuido en la mayor parte de Latino-América especialmente en población pediátrica y en menor medida en adolescentes.¹¹ A pesar de los avances del tratamiento el pronóstico en población adulta continua siendo desfavorable. El porcentaje de remisiones completas en adultos es entre un 85 – 90% con una supervivencia a 5 años por debajo del 50% en la mayor parte de los protocolos de tratamiento. Alrededor del 75% de los pacientes presentan marcadores de mal pronóstico y cuentan con una supervivencia libre de enfermedad de solo un 25%.¹² En nuestro país Arteaga y colaboradores en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán presentaron los resultados de una cohorte de pacientes (n=40) entre 2003 -2007. El porcentaje de remisiones completas fue de 78% para los pacientes tratados con el protocolo institucional 0195 y 85% para aquellos tratados con el protocolo Hyper-CVAD. La mediana de la supervivencia libre de enfermedad fue de 11.6 meses y una supervivencia global de 15 meses.¹³ En el Hospital General de México Ramos y colaboradores presentaron los resultados de 2 cohortes de estudio entre el 2007-09, el porcentaje de Remisiones completas fue del 61 y 51% respectivamente con una supervivencia global y supervivencia libre de evento de 32 y 30%.¹⁴

La estrategia general de tratamiento consiste en una etapa de inducción a la remisión, una etapa de post-inducción, una etapa de intensificación o consolidación en la que se incluye la profilaxis a Sistema Nervioso Central y una etapa de prolongada de mantenimiento.¹⁵ Los fármacos utilizados de forma más frecuente en la etapa de inducción a la remisión incluyen esteroides (prednisona, prednisolona, dexametasona), vincristina, antraciclinas (en su mayoría daunorrubicina) y L-asparaginasa en especial en pacientes pediátricos y adolescentes. Fármacos como la ciclofosfamida, citarabina y mercaptopurina se utilizan generalmente en la etapa de post-inducción. La etapa de post-inducción consiste principalmente en la rotación de bloques de fármacos, ciclos de dosis altas de quimioterapia e inclusive el trasplante de progenitores hematopoyéticos.¹⁶ Posterior al tratamiento estándar de 2 a 3 años se realiza la suspensión electiva de tratamiento. Aquellos que permanecen en remisión completa por encima de los 4 a 5 años se consideran curados.¹⁷ Algunos grupos multidisciplinarios han establecido estrategias semejantes a protocolos de población pediátrica como el protocolo italiano GIMEMA ALL0288 el cual incorpora un esquema de pre-tratamiento con esteroides en conjunto a un régimen de inducción de 4 fármacos. A pesar de dicha estrategia el porcentaje de recaídas fue del 60%.¹⁸

1.4. Pronóstico posterior a una recaída.

Cerca del 25% de los pacientes serán refractarios al primer esquema de tratamiento y el resto contarán con una supervivencia libre de enfermedad por debajo del 40%.¹⁹⁻²² Alrededor del 50% de los pacientes presentarán una recaída dentro de los primeros 5 años de tratamiento encontrándose relacionado directamente con anomalías citogenéticas de mal pronóstico o por el tipo de riesgo.^{23,24} Fielding y colaboradores reportaron en 2007 la experiencia de un estudio prospectivo en pacientes con recaída a médula ósea del protocolo MRCUKALL12/ECOG 2993, la supervivencia global posterior a la recaída fue 7 % a 5 años (95% IC = 4 – 9%), siendo la edad al momento de la recaída al igual que la duración de la primera remisión completa los principales factores para una buena respuesta para el tratamiento de rescate.²⁵ Semejante a esto Oriol y colaboradores del grupo PETHEMA en su ensayo prospectivo, longitudinal evaluaron la supervivencia de 263 adultos posterior a la primera recaída medular. La supervivencia global registrada posterior a la recaída fue de 4.5 meses (95% IC, 4 -5 meses) con una supervivencia global a 5 años de 10% (95%IC, 8-12%). Coincidiendo con Fielding los principales factores de buen pronóstico posterior a la recaída fueron la edad menor de 30 años y una mayor duración de la primera remisión completa.²⁶ En nuestro país existen pocos registros de los resultados de los diferentes protocolos de recaída. En el Hospital General de México, en un estudio retrospectivo evaluamos los resultados de los diferentes protocolos de recaída (IDA-FLAG, Hyper-CVAD, protocolo institucional “2,3,5”) registrándose un total de 15% de Segundas Remisiones Completas (2RC) y una supervivencia promedio de 113 días.²⁷

1.5. El final de la vida en el paciente con neoplasia Hematológica.

Actualmente definir el concepto de cuidados al Final de la Vida es esencialmente un menester ético, porque hasta al momento no hay una definición concreta. Pero podría decirse que engloba aquellas prácticas que realizan alrededor del paciente que se encuentra en ese momento de su vida, y dependerá de las bases éticas de cada institución o país su actuar en la llegada de éste.

Las neoplasias hematológicas (NH) son altamente asociadas a comportamientos agresivos en comparación al resto de cánceres en general, lo que lleva al paciente a una hospitalización prolongada y

a la necesidad de uso de servicios de cuidados paliativos, sobre todo de los cuidados del final de la vida (FDV).²⁸

Se ha observado que un bajo porcentaje de los pacientes con enfermedades malignas hematológicas reciben tratamiento paliativo (alrededor del 18%), siendo más frecuente el uso de éste manejo en tumores sólidos (hasta un 44%).²⁹

Por lo tanto pacientes con NH tienen mayores rangos de ingresos a través de una unidad de urgencias, así como de hospitalizaciones, uso de unidades de cuidados intensivos e incluso uso de quimioterapia en el FDV en comparación de pacientes con tumores sólidos avanzados; lo que lleva a la preocupación de cuándo debe ser tomada la decisión de uso de tratamientos paliativos en pacientes con neoplasias hematológicas ya sean en estadios iniciales o avanzados.²⁹⁻³⁶

1.6. Cuidados Paliativos

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) toda las personas tiene el derecho al cuidado paliativo durante el tratamiento de una neoplasia y al final de la vida (FVD).³⁷

La OMS define Cuidados Paliativos (CP) como la especialidad médica que dirige los factores físicos, psicológicos, sociales, legales y espirituales del cuidado por un equipo interdisciplinario de personal de salud. La necesidad de cuidados paliativos se está extendiendo en toda la población mundial ya que la frecuencia del cáncer en general cada vez es mayor tanto en países desarrollados y en vías de desarrollo. A pesar de esto solamente un tercio del mundo tiene acceso a cuidados paliativos para personas con enfermedades graves o terminales.³⁸ En la tabla 1, se enumeran los aspectos que conforman completamente la definición de CP, dada por la OMS y Asociación Mundial de Cuidados Paliativos (AMCP).

Los cuidados paliativos tiene como objetivo más importante mejorar los síntomas, y el más frecuente es el dolor; así como mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias en la fase terminal de la enfermedad.³⁷⁻³⁹

TABLA 1. DEFINICIÓN DE CUIDADOS PALIATIVOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Cuidados paliativos intenta mejorar la calidad de vida del paciente con una enfermedad terminal y de su familia. Buscando los siguientes objetivos

- Intenta mejorar el dolor y otros síntomas estresantes
- Reafirmar la vida y reguardando la muerte como procesos normales
- Intentar no atrasar o posponer la muerte.
- Integrar los aspectos psicológicos y espirituales en el cuidado del paciente
- Ofrecer un sistema de soporte al paciente de manera de tratar de mantener una vida activa lo más posible hasta su muerte.
- Ofrecer a la familia un sistema de soporte en mejorar la ayuda a su familiar terminal o así mismos.
- Usar un equipo multidisciplinario para dirigir las necesidades de su paciente y sus familias incluyendo el soporte de consuelo si es necesario
- Mejorar la calidad de vida si es posible de manera positiva a pesar del avance del curso de la enfermedad.
- Si es posible o necesario utilizar los recursos médicos necesarios para mejorar la calidad de vida del paciente terminal, como quimioterapia o radioterapia o inclusive tratamientos en investigación para mejorar y entender el curso de la enfermedad y disminuir sus complicaciones o síntomas.

Tomado y traducido de: World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care. 2002. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Consultado: Marzo 9, 2015.

1.6.1. Cuidados Paliativos en Neoplasias Hematológicas.

El tratamiento paliativo de una neoplasia se refiere a todas las medidas clínicas de soporte tales como manejo del dolor, asistencia médica en el domicilio del paciente, atenciones por un grupo de trabajadores de salud especializado en cuidados paliativos, sin uso de tratamiento quimioterapéuticos agresivos o de intensidad disminuida, que tiene como objetivo una mejora en la Calidad de Vida (CDV) durante el resto de vida del paciente así como al FDV.⁴⁰⁻⁴²

En NH el uso de cuidados paliativos poseen un porcentaje significativamente bajo,³⁸ ya que en su mayoría los pacientes son sometidos a tratamiento quimioterapéutico, ya sea de manera agresiva o de

intensidad reducida, el cual es decidido en base a los diferentes factores pronósticos, riesgo y estado del paciente, por lo tanto el referirse a tratamiento paliativos en NH es dejado para pacientes en el FDV, en donde puede que hayan sido refractarios al tratamiento quimioterapéutico o recaídas a pesar de diferentes esquemas de quimioterapia.

Por el comportamiento clínico de las diferentes NH es difícil establecer un pronóstico similar en todas, ya que cada una varía en sus factores pronósticos, estos dependerán del comportamiento de cada patología y del estado del paciente afectado, ya que se han hecho diferentes estudios en los cuales se ha asignado a la mayoría de las NH un pronóstico de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. (28, 11-40)

En varios centros de Europa se han reportado que los pacientes con NH llegan a fallecer hasta un 65.9% y en un centro de CP solamente un 7.5%, y de las muertes hospitalarias hasta un 87% tenían menos de un mes de diagnóstico, y se ha observado más frecuente este comportamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, Linfoma B Difuso de Células Grandes y Mieloma Múltiple. Así como los que llegaron a tener una supervivencia mayor de un año también en su mayoría fallecieron en un centro hospitalario.^{43,44} Lo anterior refleja el poco uso de CP en pacientes con NH.

En la mayoría de países de Latinoamérica o inclusive países desarrollados, no existen instituciones ni los suficientes especialistas en cuidados paliativos, inclusive en algunos sitios es desconocido o ignorado su concepto y aplicación.

1.7. Índices pronósticos en Neoplasias

Desde hace años se han tratado de mejorar la atención de los pacientes con cáncer, realizando múltiples estudios, para validar escalas pronósticas de vida y así decidir si se ofrece un tratamiento agresivo o atención con cuidados paliativos y darle la mejor calidad de vida al paciente como a su familia.

Los índices pronósticos más aceptados por validaciones adecuadas han sido otorgadas principalmente a la Predicción Clínica de Supervivencia (Clinical Prediction of Survival: CPS), así como al Score de Pronóstico Paliativo (Palliative Prognostic: PaP) y el Índice Pronóstico Paliativo (Palliative Prognostic Index: IPP) estos últimos dos son los más populares a nivel mundial ya que pueden predecir la expectativa de vida en paciente con enfermedad terminal o cáncer en fase avanzada.⁴⁴⁻⁴⁸

EL PaP combina los síntomas clínicos del CPS (estado de performance, disnea y anorexia) con pruebas sanguíneas (Glóbulos blancos totales y porcentaje de linfocitos).⁴⁹

IPP es un puntaje que solamente utiliza los síntomas clínicos al inicio (estado de performance, disnea intolerancia a la vía oral, edema y delirio)(Tabla 2)⁵⁰ sin las pruebas de laboratorio que utiliza el CPS.⁴⁷ Ambos índices pronósticos han sido validados en varios centros de salud con una sensibilidad y especificidad aceptables para la predicción del FDV.^{46,49,51-56} En la Tabla 3 se indica la sensibilidad y especificidad del IPP. Este IPP predice su mortalidad a 3 y 6 semanas con una sensibilidad y especificidad adecuadas, lo que le ha permitido ser validado, en la tabla 4 se describen algunos de los resultados de estas validaciones.

TABLA 2. Índice Pronóstico Paliativo.

Tabla 2 Índice de Pronóstico Paliativo (PPI, por sus siglas en inglés *Palliative Prognostic Index*)

Palliative Performance Status (PPS)		10-20	4
		30-50	2.5
		>60	0
		Normal	0
Síntomas clínicos	Vía oral libre	Moderadamente reducida	1
		Severamente reducida	2.5
Edemas			1
Disnea de reposo			3.5
Delirium			4.5
PPI		>6	Supervivencia 3 semanas
		>4	Supervivencia 6 semanas

PPS: Palliative Performance Status o Nivel de actividad.

Tomado de: López-Nogales BL. Validación del Índice Pronóstico de Supervivencia (Pap Score) en Cuidados Paliativos. GAMO. 2014;13:162

TABLA 3. Validaciones del IPP.

Sensibilidad y especificidad con que se predice la supervivencia según los valores del PPI

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Predicción de supervivencia de 3 semanas (PPI > 6)	83	85
Predicción de supervivencia de 6 semanas (PPI > 4)	80	77

Tomado de Miguel Sánchez C; 2006.

TABLA 4. Validaciones del IPP.

Table 5. Comparison of the Accuracy Between Different Hospice Settings in Terminally Ill Cancer Patients of Palliative Prognosis Index Score > 6 to Predict a Less Than 21-days Survival

Author, published year	Patient No.	Medical setting	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Morita, 1999,	245	Hospice ward	83	85	80	87
Stone, 2008	194	74% hospice consultation; 26% home hospice	56	94	86	76
Stiel, 2010	83	Hospice ward	51	94	92	64
aMaltoni, 2012	549	Hospice ward	74	67	68	73
Alshemmari, 2012	91	Acute cancer care setting	73	78	93	41
Yoong, 2010	80b	Hospice consultation	85	75	NA	NA
This study	623	Hospice consultation	66	71	81	52

^aaccuracy with palliative prognosis index score > 5 as cutoff; ^bincluding 35% non-cancer patients; N/A, non-available

Otro es el Índice de Comorbilidad de Charlson (Charlson Comorbidity Index: ICC) es un puntaje que incluye factores agravantes de la enfermedad de base, al inicio fue desarrollado originalmente como indicador pronóstico para pacientes con diferentes variedades de patología que eran ingresados a un servicio de urgencias, pero después fue validado para pacientes con cáncer de mama.²⁹ Sus componentes se describen en la tabla 5 y 6.⁵⁷ Posteriormente se ha ido a justando a pacientes con otras neoplasias, para su aplicación ya existen calculadoras en línea para su evaluación (Figura 1).^{33,34}

TABLA 5. Índice de Comorbilidad de Charlson.

Table 1. Charlson Comorbidity Index

Assigned weights for disease	Disease	
1	Myocardial infarction	
	Congestive heart failure	
	Peripheral vascular disease	
	Cerebrovascular accident	
	Dementia	
	Chronic pulmonary disease	
	Connective tissue disease	
	Gastrointestinal ulcer disease	
	Mild liver disease	
	Diabetes mellitus	
	2	Hemiplegia
		Moderate to severe renal disease
		Diabetes with end-organ damage
Any tumor		
Leukemia		
3	Lymphoma	
	Moderate or severe liver disease	
6	Autoimmune deficiency syndrome	
	Metastatic solid tumor	

Tabla 6. Interpretación del Índice de Comorbilidad de Charlson

Puntaje	Probabilidad de muerte a 1 año	Puntaje	Probabilidad de muerte a 10 años
0	12%	0	8%
1-2	26%	1	25%
3-4	52%	2	48%
>5	85%	>3	59%

Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI)

Edad del enfermo:

- Infarto de miocardio:
- Insuficiencia cardiaca congestiva:
- Enfermedad vascular periférica:
- Enfermedad cerebrovascular:
- Demencia:
- Enfermedad Pulmonar Crónica:
- Patología del tejido Conectivo:
- Enfermedad ulcerosa:
- Patología hepática ligera:
- Patología hepática moderada o grave:
- Diabetes:
- Diabetes con lesión orgánica:
- Hemiplejía:
- Patología renal (moderada o grave):
- Neoplasias:
- Leucemias:
- Linfomas malignos:
- Metástasis Sólida:
- SIDA:

Puntuación CCI

Supervivencia estimada a los 10 años %

Figura 1. Calculadora online del Índice de Charlson capaz de ajustar la escala según la edad.

Tomado de: <http://www.samiuc.es/index.php/calculadores-medicos/calculadores-de-evaluadores-pronosticos/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci.html>

1.7.1. Aplicación de Índices pronósticos en Neoplasias Hematológicas.

Las Neoplasias Hematológicas (NH) se comportan de manera diferente que los tumores sólidos. Las NH se caracterizan porque son diseminadas y sus síntomas están relacionados a falla medular tales como infecciones, sangrados y anemia, a diferencia de los tumores sólidos que sus síntomas están más relacionados a compresión y diseminación metastásica.³²

El CCI ha sido utilizado como un predictor y validado en pacientes con NH y que iniciaran tratamiento quimioterapéutico, y como se había mencionado anteriormente utiliza como variables la presencia de otras comorbilidades, retirando de sus variables la presencia de NH ya que es sobre éstas que aplica este índice; el cual permite pronosticar la mortalidad a un año de los pacientes con NH, en la tabla 4 se muestra los parámetros utilizados para evaluar el CCI ya que puede realizarse actualmente utilizando las calculadoras que se encuentran de manera libre en internet.^{29,33,34}

Así mismo se ha aplicado otros índices pronósticos en NH como el IPP, el cual ha sido validado para pronóstico de diferentes neoplasias, e inclusive se puede aplicar sin tener el diagnóstico certero de la neoplasia, ya que utiliza como variables datos clínicos del paciente al ingreso. Ya ha sido aplicado en pronóstico en pacientes con NH, en donde se ha demostrado que tiene buena sensibilidad y especificidad con los pacientes que entraban en pobre pronóstico.^{34,35}

1.8. Pronóstico en paciente con Leucemia Linfóide Aguda

En contraste con los pacientes en edad infantil con Leucemia Linfóide Aguda (LLA) el resultado del tratamiento del paciente adulto es poco satisfactorio, y la sobrevida a largo plazo no ha tenido cambios significativos en las últimas dos décadas, teniendo una sobrevida global de un 30 a 40% para pacientes menores de 60 años, y tan solo un 15% para pacientes mayores de 60 años y menos de un 5% para mayores de 70 años.¹³⁻¹⁶

Con el desarrollo de los protocolos de investigación en el tratamiento de LLA se han definido factores pronósticos ampliamente conocidos que confieren mayor riesgo de recaída y por lo tanto permiten valor la necesidad del uso de trasplante hematopoyético de células progenitoras desde el diagnóstico o según su evolución. Entre estos factores asociados están: la edad, cuadro clínico inicial, infiltración a diferentes órganos blancos, estado general del paciente, alteraciones genéticas y moleculares.^{13,58}

La edad ha llegado a ser uno de los factores más importantes ya que a menor sea ésta el pronóstico, respuesta y sobrevida del paciente cambia abismalmente, ya que se ha descifrado que el paciente adulto y sobretodo el adulto mayor desarrolla mayores alteraciones genéticas asociadas a peor pronóstico, por lo tanto el tratamiento de un paciente en edad, infantil, adolescente , adulto y adulto mayor puede variar enormemente tanto q se han llegado a sugerir diferentes esquemas de tratamientos para cada grupo etario.^{13,17,59}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Linfoblástica Aguda es una de las principales neoplasias hemato-oncológicas que se atiende en los centros de referencia. Su importancia radica en que la supervivencia es menor del 35% en la mayoría de los protocolos a largo plazo en adultos. La pobre supervivencia es debida principalmente a la elevada tasa de recaídas durante el primer mes de tratamiento.

Por la alta frecuencia de recaída o refracteriedad a los tratamientos quimioterapéuticos, así como su alta incidencia de complicaciones asociadas a infecciones, sangrados, y aplasia asociada al uso de esquemas quimioterapéuticos de alta intensidad, que al final repercute en un internamiento prolongado y complicaciones asociadas.

Las neoplasias Hematológicas (NH) se comporta de manera diferente que los tumores sólidos las cuales se caracterizan porque son diseminadas, y sus síntomas están relacionados a falla medular tales como infecciones, sangrados y anemia , a diferencia de los tumores sólidos que sus síntomas están más relacionados a compresión y diseminación metastásica.

Ya se ha establecido para cada patología hematológica factores de riesgo que les atañen un pronóstico, pero en el caso de la Leucemia Linfoblástica Aguda solo existen escalas pronosticas de recaídas de la enfermedad y tan sólo permiten decidir la necesidad de tratamiento de alta intensidad o valorar dar tratamiento con trasplante de células hematopoyéticas. Lo que con lleva a un alto gasto en recursos médicos, a veces al ensañamiento de tratamientos de sostén agresivos, así como una pérdida de la calidad de vida del paciente con leucemia, sobre todo al FVD.

3. JUSTIFICACIÓN

En las leucemias linfoblásticas agudas se reporta una alta incidencia de recaída, y aunque ya se encuentran establecidos los factores de riesgo, no existen escalas pronosticas que permitan evaluar adecuadamente el pronóstico a corto plazo, que permitan decidir si es necesario el inicio de un esquema quimioterapéutico e inclusive medidas de rescate más agresivas, contra la aplicación de un tratamiento paliativo y enfocarse en una mejor calidad de vida del paciente o de su familiares, disminuyendo el uso de recursos humanos y hospitalarios.

Por lo tanto es necesario establecer si las escalas predictivas ya existentes pueden ser aplicadas a ésta patología o evaluar si en un futuro será necesario la creación y validación de una escala pronostica para pacientes portadores de LLA, ya que tienen sus propias características clínicas y evolución de un comportamiento completamente diferente a otras neoplasias e inclusive de otras hematológicas.

4. HIPÓTESIS

El Índice Pronóstico Paliativo y el Índice de Comorbilidad de Charlson son escalas predictivas de fallecimiento a corto plazo en pacientes con neoplasias, por lo que teóricamente pueden predecir la expectativa de vida a corto plazo de los pacientes con LLA, y decidir si el manejo adecuado es quimioterapia de alta intensidad o tratamiento paliativo, reduciendo su estancia intrahospitalaria, mejorando sus síntomas y darle una mejor calidad de atención, sobre todo al momento del final de su vida.

Entonces se plantean las siguientes hipótesis:

H0

Si el Índice Pronóstico Paliativo y el Índice de Comorbilidad de Charlson pueden predecir la mortalidad a corto plazo de los pacientes portadores de diversos tipos de cáncer, sólidos y hematológicos, entonces al aplicarse a los pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda fuera de tratamiento intensivo lograrán predecir la mortalidad temprana.

H1

Si el Índice Pronóstico Paliativo y el Índice de Comorbilidad de Charlson pueden predecir la mortalidad a corto plazo de los pacientes portadores de diversos tipos de cáncer sólidos, pero no hematológicos que poseen particularidades específicas, entonces al aplicarse a los pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda fuera de tratamiento intensivo no lograrán predecir adecuadamente la mortalidad temprana.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Primario.

Establecer si las escalas pronosticas de IPP y ICC pueden predecir la sobrevida de los pacientes con LLA fuera de tratamiento intensivo.

5.2. Objetivos Secundarios.

- Valorar la necesidad de realizar escalas pronosticas dirigidas específicamente a pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y así predecir su mortalidad a corto plazo.

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño del estudio

POR TEMPORALIDAD: Estudio retrospectivo de cohorte:

POR INTERVENCIÓN: Observacional

POR SECUENCIA DEL ESTUDIO: Longitudinal

POR ANÁLISIS: Descriptivo - Analítico

Cohorte retrospectiva observacional de tipo analítico, descriptivo y prolectivo.

6.2. Población y tamaño de la muestra

El muestreo se hará por conveniencia, incluyendo todos los casos de pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos con regímenes intensivos y que fueron refractarios o con persistencia de la enfermedad posterior a un esquema de rescate de recaída.

6.3. Criterios de selección

6.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que sean atendidos en el servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que hayan sido refractarios a tratamientos de primera línea o segunda línea y se encuentren en tratamiento quimioterapéutico paliativo, independientemente del esquema terapéutico o estrategia terapéutica.
- Pacientes que hayan tenido un seguimiento completo y no hayan suspendido sus consultas.

6.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no hayan tenido apego adecuado a sus tratamientos quimioterapéuticos.
- Pacientes cuya Leucemia Linfoblástica haya sido precedida por otra enfermedad neoplásica tales como: linfomas, leucemias crónicas, síndromes mielodisplásicos.
- Pacientes portadores de Leucemia Mieloide Aguda fuera de tratamiento intensivo.

6.3.3. Criterios de eliminación

- Registros médicos inexistentes o incompletos.

7. VARIABLES

- Variable independiente

Nombre de la variable: Índice Pronóstico Paliativo

Definición de la variable: Cualitativa de tipo ordinal

Valor: 0= mortalidad menor a 3 semanas 1= mortalidad menor a 6 semanas

- Variable independiente

Nombre de la variable: Índice de Comorbilidad de Charlson

Definición de la variable: Cualitativa de tipo ordinal

Valor: 0= menor a un año 1= de 1 a 2 años 2= mayor a 5 años

- Variable independiente

Nombre de la variable: genero

Definición de la variable: Cualitativa de tipo dicotómica

Valor: 0= femenino 1= masculino

- Variable dependiente

Nombre de la variable: muerte

Definición de la variable: Cualitativa de tipo dicotómica

Valor: 0= vivo 1= muerto

- Variable dependiente

Nombre de la variable: soporte transfusional

Definición de la variable: cualitativa dicotómica

Valor: 0= si 1= no

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

TAREA A REALIZAR	Enero 2015	Febrero 2015	Marzo 2015	junio 2015	Julio 2015
Entrega de protocolo a comité de investigación y comisión de ética	x				
Selección de Pacientes (aplicación de criterio de inclusión y eliminación)	x	X	X		
Periodo de inclusión de los pacientes al estudio,	x	X	X		
Análisis preliminar de datos			X		
Análisis final de resultados			X	X	
Redacción del artículo original y sometimiento a publicación				X	X

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará el software estadístico IBM SPSS versión 20.0 para Windows para el análisis de resultados. Se realizará estadística descriptiva para evaluar media, moda y frecuencias.

Para el análisis de supervivencia se utilizará el método de Kaplan-Meier y se utilizará el análisis log-rank para obtener la significancia estadística, considerando estadísticamente significativamente una $p \leq 0.05$, con el 95% de Intervalo de Confianza (CI).

Para comprobar la prueba de hipótesis entre los diversos índices y la necesidad de soporte transfusional se utilizará la prueba estadística no paramétrica ji-cuadrado. Se considerará una diferencia estadísticamente significativa a un valor de $p \leq 0.05$, estimándolo a un 95% de intervalo de confianza.

10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se someterá el protocolo al comité de ética e investigación, el estudio se realizará en base de registros médicos presentes en el departamento de Hematología del Hospital General de México por lo que se considera como investigación sin riesgo.

11. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Al día de hoy la mayoría de los pacientes en edad adulta con LLA poseen un pronóstico adverso y pocos casos logran superar la enfermedad, especialmente cuando han recibido un primer tratamiento y éste falla. Los esquemas de tratamiento quimioterapéutico son la principal herramienta para tratar de alcanzar la curación o al menos prolongar la supervivencia, sin embargo esta supervivencia no siempre es acompañada de una mejora o al menos de una calidad de vida similar al momento del diagnóstico.

Más preocupante es el hecho que las escalas pronósticas empleadas en LLA se expresan respecto a la posibilidad de éxito del tratamiento y la necesidad de medidas más agresivas, pero no implica un pronóstico real al estado del paciente respecto supervivencia general, libre de la enfermedad ni las limitaciones a la calidad de vida. Y aunque se dispone de escalas para evaluar estos últimos puntos, están diseñadas principalmente para aplicarse a los pacientes con neoplasias sólidas.

Validar la efectividad de las escalas, o incluso crear una escala específica para pacientes con LLA refractaria, permitirá en última instancia una mejor atención y la relación médico-paciente, porque de esta manera el médico podrá informar al paciente de un dato con mayor certeza pronóstica para su estado de salud global para que en última instancia será el, el paciente, quien tome la decisión final de continuar con tratamientos agresivos u optar por los cuidados paliativos como única terapéutica.

A nivel institucional otro beneficio será la optimización de los recursos humanos y materiales, a veces mal administrados y dirigidos hacia los pacientes con LLA refractaria, que ante los pocos datos orientativos sobre su pronóstico, demandan continuar con tratamientos agresivos a pesar del hecho que no se obtiene la mejoría clínica esperada. Los recursos no solo implican aquellos necesarios para la quimioterapia, sino también los requeridos durante el manejo de las complicaciones por mielotoxicidad (infecciones nosocomiales, requerimiento de transfusiones, internamientos prolongados).

12. RECURSOS

Todos los recursos se encuentran disponibles en el Hospital, la captura y análisis de realizará en un ordenador propiedad del investigador principal.

Recursos humanos y funciones:

- Investigador principal: Redacción del protocolo, recolección de datos, análisis de los resultados, captura en la base de datos.
- Investigador asociado: Recolección de datos y análisis de resultados.

Recursos materiales. Todos los recursos se encuentran disponibles en el Departamento de Hematología del Hospital General de México.

13. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 32 pacientes con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda los cuales se consideraron fuera de tratamiento intensivo y candidato a quimioterapia de baja intensidad o tratamiento paliativo.

Del total de casos, el 56.3% correspondieron al género masculino (n=18) y un 43.8% al género femenino (n=14). La media de edad fue de 37 años (rango de 18 a 75 años), la media de edad de las pacientes de género femenino fue mayor (43 años) en comparación con el género masculino (32 años) siendo estadísticamente significativa ($p=0.054, 95\%$ IC). Acorde a los criterios de riesgo, la mayor parte de los pacientes contaban con un riesgo alto de recaída (68.8x 10³mcl). Las características de los pacientes al igual que la hematimetría al momento de la recaída se describen en la Tabla 1.0.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON LLA

Característica	Media	Rango
Edad	37.34	18-75
Edad por sexo		
Masculino (n=18)	43	22-75
Femenino (n=14)	39	18-56
Cifra de leucocitos	18.34	0.5-279
Hemoglobina	9.43	5.5-16
Plaquetas	127.62	1-482
Deshidrogenasa láctica	317.53	126-604
Albúmina	2.53	0-4
	n	(%)
Soprote transfusional	25	78.1
Disnea	8	25
Edema	11	34.4
Tipo de riesgo		
Alto	22	68.8
Estándar	10	31.3
Intensidad del tratamiento		
Alto	3	9.4
Baja intensidad	1	3.1
Estándar	19	59.4
Intensivo	9	28.1
Esquemas recibidos		
1	9	28.1
2	16	50
3	7	21.9
Tiempo entre el diagnóstico y la recaída (días)	167.09	0-686

13.1. Tratamiento.

La mayor parte de los pacientes recibió como esquema inicial protocolo de quimioterapia de moderada intensidad en bloques (protocolo institucional) (n=19, 59.4%), un 28.1% (n=9) recibieron protocolos de mayor intensidad (Hyper-CVAD), un 9.4% (n=3) protocolos alternativos que incluían mitoxantrona, citarabina y etopósido y solo un 3.1% (n=1) recibieron desde el momento del diagnóstico quimioterapia de baja intensidad debido al estado funcional de los pacientes.

De los pacientes considerados a quimioterapia de baja intensidad o a un esquema paliativo un 71.9% (n=23) contaban con recaída a médula ósea y solo un 28.1% (n=9) eran refractarios al primer esquema de tratamiento. Del total de los esquemas terapéuticos la mayor parte contaban con dos esquemas terapéuticos (n=16, 50%), el 28.1% (n=9), contaban solo con un esquema terapéutico y decidieron un esquema de menor intensidad, un 21.9% (n=7) contaron con 3 o más terapias previas al momento de considerar la terapia paliativa o de baja intensidad.

13.2. Características de los pacientes al momento de ser sometidos a tratamiento paliativo.

La mayor parte de los pacientes contó con puntaje ECOG de 0 (n=15,46.9%), seguido de un puntaje de 2 (n=11,34.4%), solo un 6.3% (n=2) contó con un ECOG de 3. En cuanto al soporte transfusional, el 78.1% (n=25) requirió un soporte transfusional continuo tanto de concentrados plaquetarios y concentrados eritrocitarios.

Escala IPP (Indice Pronostico Paliativo) e ICC (Indice de Comorbilidad de Charlson)

Se determinó el IPP y el ICC al momento de considerar la terapia paliativa o el tratamiento de baja intensidad. Acorde al Índice de Comorbilidad de Charlson, la mayoría de los pacientes contaba con un puntaje de (n=20, 62.5%). En cuanto al IPP, la mayoría correspondieron a un puntaje de 0 (n=14, 43.8%). La distribución de los diferentes grupos se describen en la Tabla 1.0.

Factores asociados a la supervivencia.

Para el análisis de supervivencia se analizaron variables presentes tanto al momento del diagnóstico (edad, tipo de riesgo, cuenta de leucocitos), variables posterior al tratamiento (recaída, refractaria), el número de esquemas terapéuticos previos, al igual que variables presente al momento de inicio del esquema paliativo (cuenta de leucocitos, requerimiento transfusional, IPP e ICC). Los resultados se describen en la Tabla 2.

TABLA 2. FACTORES ASOCIADO A SUPERVIVENCIA

Factores pronósticos	Valor de p ≤ 0.05, 95% IC
Género masculino versus femenino	0.540
Riesgo al diagnóstico (Alto versus habitual)	0.627
Leucemia refractaria versus recaída	0.203
Requerimiento transfusional continuo	0.012**
Comorbilidades	0.095
Edad mayor de 35 años	0.062
Leucocitos > 30 x 10 ³ /mcl	0.608
Leucocitos >30 x 10 ³ /mcl en la recaída	0.327
Hb <8g/dl al momento de la recaída	0.122
Plaquetas < 20 x 10 ³ /mcl al momento de la recaída	0.524
Bajo ICC (0) versus Alto ICC (>0)	0.043**
Bajo IPP (0) versus Alto IPP (>0)	0.212
ECOG 0 versus >0	0.608

13.3. Supervivencia global.

La media de supervivencia fue de 200 días (Figura 1.0), al realizar el análisis individual tanto del ICC como del IPP no mostraron algún impacto sobre la supervivencia (Figura 2 y 3), también se evaluaron otros factores como refractariedad o recaída y el ECOG, pero ninguna mostró impacto sobre la supervivencia.

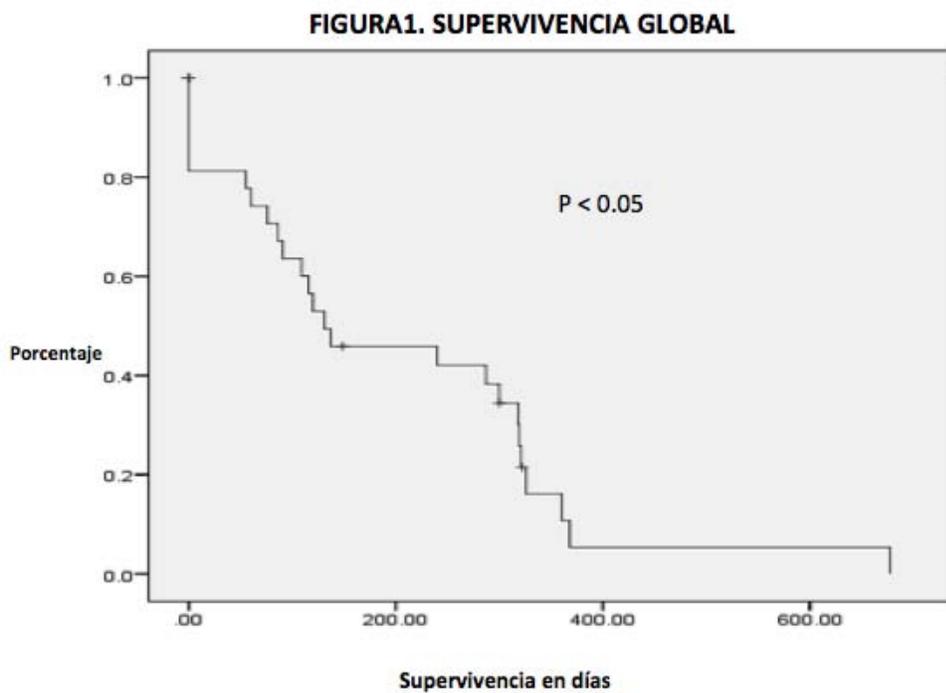


FIGURA 2. SUPERVIVENCIA ASOCIADA AL ÍNDICE PRÓNOSTICO PALIATIVO (IPP)

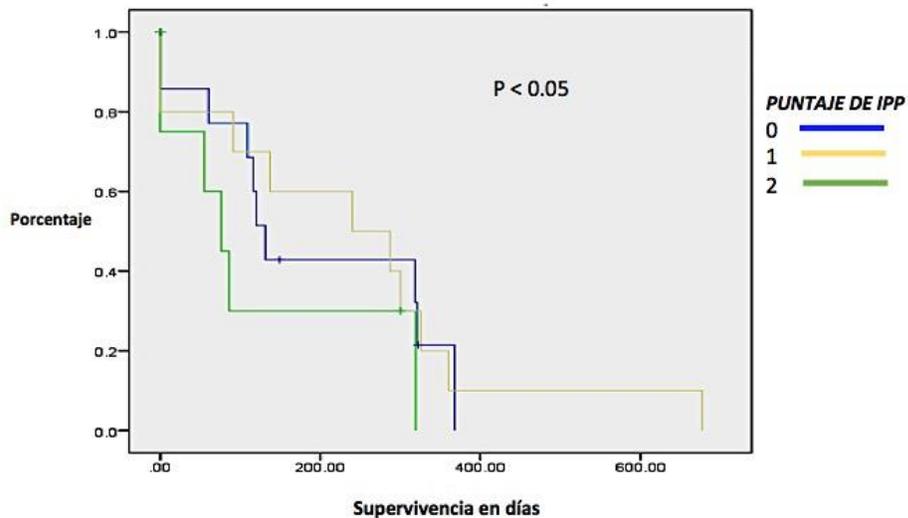
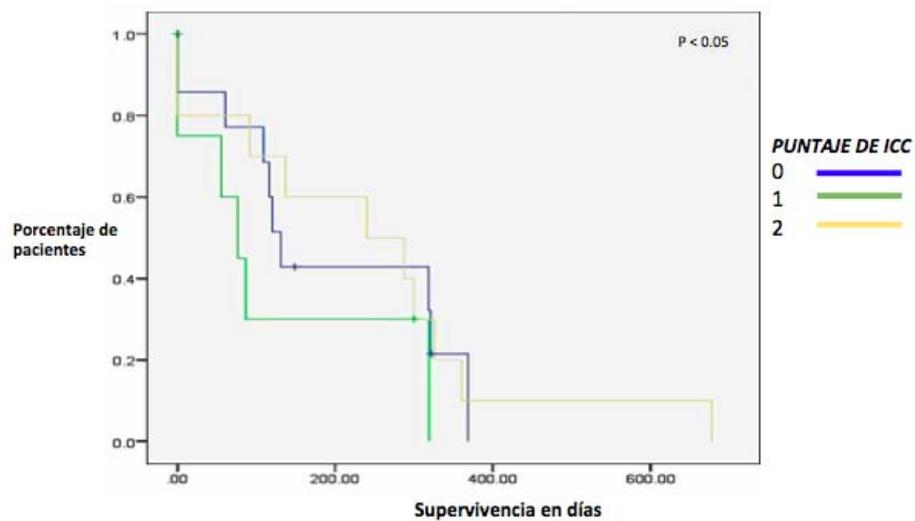


FIGURA 3. SUPERVIVENCIA ASOCIADA AL ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON (ICC)



14. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

A pesar de que en la actualidad se disponen de un nuevo tipo de arsenal oncológico para combatir el cáncer, el cual incluye la combinación de blancos energéticos, fármacos liposomales o anticuerpos monoclonales, hasta el momento el pronóstico de los pacientes adultos portadores de leucemia Linfoblástica aún es desfavorable (19,20). El principal limitante para alcanzar los resultados de los esquemas pediátricos son las recaídas condicionadas por una carga tumoral elevada al diagnóstico o por alteraciones citogenéticas de mal pronóstico (21). El escenario posterior a una recaída es totalmente diferente ya que solo un 50% de los pacientes integrara una segunda remisión completa y el restante será refractario o fallecerá en el tratamiento (22,23). Siempre en aquellos pacientes refractarios se mantiene la pregunta del beneficio real de someter a los pacientes a esquemas altamente agresivos comprometiendo la vida de los pacientes (24). A diferencia de los tumores sólidos, existen muy pocas escalas que puedan brindar una recomendación para decidir someter a este tipo de pacientes a un nuevo esquema de alta intensidad (25). Probablemente el más descrito, pero en pacientes con tumores sólidos es el IPP, Hung y colaboradores evaluaron la utilidad de dos mediciones del IPP >6 en pacientes terminales a un intervalo de una semana cada una, brindando un mejor pronóstico en comparación con una sola medición para identificar a aquellos en estado terminal (26). Esta escala también ha sido validada en diversas series, Cheng y colaboradores identificaron que aquellos que contaban con un puntaje de mal pronóstico mostraban una supervivencia media de 7 días, con un valor predictivo positivo del 81% para predecir la muerte en un lapso de 21 días (27). Stone y colaboradores también reportaron un Valor predictivo positivo del 91% para predecir muerte en un lapso de 6 semanas (28). Recientemente Baba y colaboradores evaluaron diferentes índices pronósticos (Palliative Prognostic Score, Delirium-Palliative Prognostic Score, Palliative Prognostic Index, modified Prognosis in Palliative Care Study predictor model) en 4 grupos de pacientes en los que se incluían a aquellos bajo quimioterapia, sugiriendo que el IPP es de utilidad para la práctica diaria en pacientes sin tratamientos intensivos o procedimientos a diferencia del PaP o del D-PaP que puede utilizarse en aquellos que requieran una mayor cantidad de procedimientos (29). Cuando incorporamos esta escala a nuestra serie, no logramos encontrar diferencias significativas en aquellos con riesgo alto no mostraron diferencias en cuanto a la supervivencia, eso es posible debido a que a diferencias de los tumores sólidos, es difícil que un paciente con leucemia refractaria muestre una limitación en la ingesta oral o delirium inclusive a pesar de contar infiltración al Sistema Nervioso central. El CCI es el índice de comorbilidad más utilizado, desde su implementación ha sido aplicada para una gran diversidad de enfermedades en estado terminal (30,31,52), pero al aplicar ésta escala sobre la serie de pacientes se evidencio que no ejerce un impacto pronostico en la supervivencia como la hace en otras enfermedades y neoplasias.

15. REFERENCIAS

1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. Elsevier; 2013 Jun 1;381(9881):1943–55.
3. Vasekar M, Allen JE, Joudeh J, Claxton D. Emerging molecular therapies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Adv Exp Med Biol*. 2013 Jan;779:341–58.
4. McGregor S, McNeer J, Gurbuxani S. Beyond the 2008 World Health Organization classification: the role of the hematopathology laboratory in the diagnosis and management of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Diagn Pathol*. 2012 Feb;29(1):2–11.
5. Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1165–76.
6. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012 Jan 5;119(1):34–43.
7. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
8. Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Rev Inst Nac Cancerol*. 2007;2:109–20.
9. González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, Montaña-Figueroa EH, Martínez-Murillo C, Ramos-Peñañiel CO. [Acute leukemia frequency observed in a reference hospital]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50(2):167–71.
10. Jeha S. New therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009 Jan;46(1):76–88.
11. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela M de C. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2011 Feb;29(2):96–102.
12. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. Elsevier; 2009 Aug 8;23(4):655–74.
13. Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengolt-Jiménez A, Aguayo A, et al. [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 Jan;60(6):459–69.
14. Ramos C, Rozen E, León M, Martínez T A, Olarte I, Catellanos H, et al. [Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in two cohorts of Mexican patients]. *Rev Med Chil*. 2011 Sep;139(9):1135–42.
15. Rabin KR, Poplack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Oncology (Williston Park)*. 2011 Apr 15;25(4):328–35.
16. Hoelzer D. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology*. 2002 Jan 1;2002(1):162–92.

17. Fielding AK. Current therapeutic strategies in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Dec;25(6):1255–79, viii.
18. Annino L. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood. American Society of Hematology;* 2002 Feb 1;99(3):863–71.
19. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3760–7.
20. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004 Dec 15;101(12):2788–801.
21. Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am. Elsevier;* 2000 Dec 12;14(6):1307–25.
22. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood. American Society of Hematology;* 1995 Apr 15;85(8):2025–37.
23. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2003 Oct 1;98(7):1337–54.
24. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, Nanni M, Derme V, Elia L, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood.* 2005 May 1;105(9):3434–41.
25. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood. American Society of Hematology;* 2007 Feb 1;109(3):944–50.
26. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas J-M, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica.* 2010 Apr;95(4):589–96.
27. Ramos-Peñafiel CO, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Castellanos-Sinco H, Martínez-Murillo C, León-González G, et al. Experiencia del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en recaída en el Hospital General de México. *Rev Médica del Hosp Gen México.* 2010;73(04):263–7.
28. Odejide OO, Salas Coronado DY, Watts CD, Wright AA, Abel GA. End-of-life care for blood cancers: a series of focus groups with hematologic oncologists. *J Oncol Pract.* 2014 Nov;10(6):e396–403.
29. Hui D, Kim S-H, Kwon JH, Tanco KC, Zhang T, Kang JH, et al. Access to palliative care among patients treated at a comprehensive cancer center. *Oncologist.* 2012 Jan;17(12):1574–80.
30. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? *J Clin Oncol.* 2008 Aug 10;26(23):3860–6.

31. Ho TH, Barbera L, Saskin R, Lu H, Neville BA, Earle CC. Trends in the aggressiveness of end-of-life cancer care in the universal health care system of Ontario, Canada. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1587–91.
32. Fadul N, Elsayem A, Palmer JL, Zhang T, Braiteh F, Bruera E. Predictors of Access to Palliative Care Services among Patients Who Died at a Comprehensive Cancer Center. *J Palliat Med*. 2007 Oct;10(5):1146–52.
33. Sexauer A, Cheng MJ, Knight L, Riley AW, King L, Smith TJ. Patterns of hospice use in patients dying from hematologic malignancies. *J Palliat Med*. 2014 Mar;17(2):195–9.
34. Tang ST, Wu S-C, Hung Y-N, Chen J-S, Huang E-W, Liu T-W. Determinants of aggressive end-of-life care for Taiwanese cancer decedents, 2001 to 2006. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4613–8.
35. Cheng W-W, Willey J, Palmer JL, Zhang T, Bruera E. Interval between palliative care referral and death among patients treated at a comprehensive cancer center. *J Palliat Med*. 2005 Oct;8(5):1025–32.
36. Hui D, Didwaniya N, Vidal M, Shin SH, Chisholm G, Roquemore J, et al. Quality of end-of-life care in patients with hematologic malignancies: A retrospective cohort study. *Cancer*. 2014 Feb 18;120(10):n/a – n/a.
37. Palliative care. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
38. Gwyther L, Krakauer E. WPCA Policy statement on defining palliative care. London; 2011.
39. Clark D, Wright M. The international observatory on end of life care: a global view of palliative care development. *J Pain Symptom Manage*. 2007 May;33(5):542–6.
40. Nicholas LH, Langa KM, Iwashyna TJ, Weir DR. Regional variation in the association between advance directives and end-of-life Medicare expenditures. *JAMA*. 2011 Oct 5;306(13):1447–53.
41. Brumley R, Enguidanos S, Jamison P, Seitz R, Morgenstern N, Saito S, et al. Increased satisfaction with care and lower costs: results of a randomized trial of in-home palliative care. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Jul;55(7):993–1000.
42. Smith TJ, Coyne P, Cassel B, Penberthy L, Hopson A, Hager MA. A high-volume specialist palliative care unit and team may reduce in-hospital end-of-life care costs. *J Palliat Med*. 2003 Oct;6(5):699–705.
43. Cohen J, Bilsen J, Addington-Hall J, Löfmark R, Miccinesi G, Kaasa S, et al. Population-based study of dying in hospital in six European countries. *Palliat Med*. 2008 Sep;22(6):702–10.
44. Howell DA, Roman E, Cox H, Smith AG, Patmore R, Garry AC, et al. Destined to die in hospital? Systematic review and meta-analysis of place of death in haematological malignancy. *BMC Palliat Care*. 2010 Jan;9:9.
45. Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, Marinari M, Indelli M, Arnoldi E, et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. *Cancer*. 1995 May 15;75(10):2613–22.
46. Maltoni M, Scarpi E, Pittureri C, Martini F, Montanari L, Amaducci E, et al. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. *Oncologist*. 2012 Jan;17(3):446–54.
47. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 1999 May;7(3):128–33.

48. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Improved accuracy of physicians' survival prediction for terminally ill cancer patients using the Palliative Prognostic Index. *Palliat Med.* 2001 Sep;15(5):419–24.
49. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G, et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 1999 Apr;17(4):231–9.
50. López-Nogales BL. Validación del Índice Pronóstico de Supervivencia (Pap Score) en Cuidados Paliativos. *Gac Mex Oncol. Elsevier;* 2014 May 1;13(03):162–6.
51. Maltoni M, Amadori D. Palliative medicine and medical oncology. *Ann Oncol.* 2001 Apr;12(4):443–50.
52. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *Cancer.* 2000 Sep 1;89(5):1145–9.
53. Stiel S, Bertram L, Neuhaus S, Nauck F, Ostgathe C, Elsner F, et al. Evaluation and comparison of two prognostic scores and the physicians' estimate of survival in terminally ill patients. *Support Care Cancer.* 2010 Jan;18(1):43–9.
54. Glare P, Virik K. Independent prospective validation of the PaP score in terminally ill patients referred to a hospital-based palliative medicine consultation service. *J Pain Symptom Manage.* 2001 Nov;22(5):891–8.
55. Yoong J, Atkin N, Le B. Use of the palliative prognostic index in a palliative care consultation service in Melbourne, Australia. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Jan;39(1):e2–4.
56. Alshemmari S, Ezzat H, Samir Z, Refaat S, Alsirafy SA. The palliative prognostic index for the prediction of survival and in-hospital mortality of patients with advanced cancer in Kuwait. *J Palliat Med.* 2012 Feb;15(2):200–4.
57. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Jan;40(5):373–83.
58. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood.* 1988 Jan;71(1):123–31.
59. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood.* 2002 Feb 1;99(3):863–71.