



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**POSGRADO EN HEMATOLOGÍA**

**Diez años de experiencia en el tratamiento no intensivo de las Leucemias Agudas en el  
adulto mayor del Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre,  
ISSSTE.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA YAYRA MERCEDES PICHARDO CEPÍN**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. JOSÉ LUIS ÁLVAREZ VERA**

**MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**



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.

**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

---

**DR. JOSUE MORA PÉREZ**

JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA**

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO HEMATOLOGÍA UNAM

---

**DR. JOSÉ LUIS ALVAREZ VERA**

ASESOR DE TESIS

---

**DRA. YAYRA MERCEDES PICHARDO CEPÍN**

RESIDENTE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

## **AGRADECIMIENTOS:**

---

A DIOS, QUIEN HA SIDO EL GUÍA MÁS FIEL. EL QUE ME HA LEVANTADO, ME DA FUERZAS Y LLENA MI VIDA DE ESPERANZAS. POR QUIEN QUIERO CAMINAR SIEMPRE EN LA LUZ.

A MI FAMILIA, EL SOSTEN MÁS FUERTE QUE TENGO, POR ELLOS SOY. MAMI GRACIAS POR SIEMPRE ESTAE AHÍ PARA MÍ, POR REIR Y LLORAR CONMIGO, POR TUS SOSTENM TU APOYO INCONDICIONAL. A MI PAPÁ POR REGALARME EL DON DE LA VIDA, Y SER UN EJEMPLO DE HONRADEZ PARA MÍ. A MI ABUELO EUGENIO, QUIEN ME MIRA, ME CUIDA. A MI ABUELA AMOR POR SER LA TERNURA HECHO MUJER, POR TUS DULCES ABRAZOS, TUS CUIDADOS, TU AMOR, TE AMO. A MIS HERMANOS Y SOBRINOS, SON LO MEJOR DE MI, USTEDES SON MI INSPIRACIÓN POR USTEDES QUIERO SER, GRACIAS YAMILKA POR TUS CUIDADOS TU APOYO, TUS LLAMADAS DIARIAS, NUNCA ESTUVE SOLA GRACIAS A TI. A MIS TIAS LAS AMO, SON UN SOLIDO EJEMPLO DE AMOR, UNIDAD Y FORTALEZA. A MIS TIOS, POR SU EJEMPLO DE DISCIPLINA Y DECDICACIÓN.

A MIS AMIGOS Y AMIGAS, VERDADEROS, ELLOS ME RETAN DÍA A DÍA CON SUS LOGROS. A MIS MAESTROS DE MEDICINA INTERNA DE REPÚBLICA DOMINICANA, HRUJMCB, POR ENSEÑARME QUE EN EL DEBER MÉDICO LO MÁS IMPORTANTE ES EL RESPETO Y LA DIGNIDAD DEL PACIENTE. A MIS AMIGOS DE MÉXICO QUE ME ACOGIERON Y ME BRINDARON SU SINCERO APOYO EN ESTOS TRES AÑOS DE ESCUELA, A LA FAMILIA GONZALEZ, MI FAMILIA MEXICANA. A MIS HERMANAS DE LA VIDA, QUE AL IGUAL QUE YO DECIDIERON VENIR A OPTENER CONOCIMIENTOS Y NO ME DEJARON SOLA Y SIEMPRE ESTUVIERON AHÍ, RIENDO Y LLORANDO CONMIGO.

AL ISSSTE, CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, POR SER MI CASA FORMADORA EN ESTA DISCIPLINA QUE TANTO AMO. A MI SERVICIO DE HEMATOLOGÍA, AGRADECIDA DE LA ENSEÑANZA, AGRADECIDA DE LA OPORTUNIDAD. A MIS PROFESORES DE CURSO, POR SU ENSEÑANZA, MUCHAS GRACIAS. A LA DRA ALVARADO, POR SER SINCERA, JUSTA, Y POR ALGÚN DÍA DECIRME ESTE TÍTULO SIEMPRE ESTARA CONTIGO, LO DEMÁS VIENE Y SE VA, AL DR JOSÉ LUIS ÁLVAREZ, MI ASESOR DE TESIS, MI MENTOR... GRACIAS MUCHÍSIMAS GRACIAS. A MIS COLEGAS COMPAÑEROS DE CURSO GRACIAS POR HABER CAMINADO AHÍ CONMIGO, ESPECIALMENTE GRACIAS A LUARA, CAROLINA, LILIANA, HILDA, PAMELA, TOÑO, PAULINA, ANA CAROLINA, ES UN PLACER LLAMARLOS COLEGAS Y AMIGOS. A MIS PACIENTES, LOS QUE SIGUEN AHÍ LUCHANDO, Y A LOS QUE YA PASARON A UN LUGAR MAS LINDO... AGRADECIDA DE SU PACIENCIA Y FE, EN ESPECIEL A TANIA KARINA, FRANCISCO MORA, IGNACIO MAGAÑA, ESPINOZA ZOZIMO, ME ENSEÑARON MUCHAS COSAS. A LAS ENFEMERAS, UN GRAN APOYO. AL DR. A. MAJLUF,

<b>1. Título.....</b>	.....
<b>2. Resumen.....</b>	.....
<b>3. Abstract.....</b>	.....
<b>4. Abreviaciones.....</b>	.....
<b>5. Introducción.....</b>	.....
<b>6. Antecedentes.....</b>	.....
<b>7. Materia y métodos.....</b>	.....
<b>7.1 Criterios de inclusión.....</b>	.....
<b>7.2 Criterios de exclusión.....</b>	.....
<b>7.3 Eliminación.....</b>	.....
<b>7.4 Variables.....</b>	.....
<b>7.5 Objetivos.....</b>	.....
<b>7.6 Definición de las variables.....</b>	.....
<b>8. Resultados.....</b>	.....
<b>9. Discusión.....</b>	.....
<b>10. Conclusión.....</b>	.....
<b>11. Anexos.....</b>	.....
<b>12. Bibliografía.....</b>	.....

**1. TÍTULO:**

---

**Diez años de experiencia en el tratamiento no intensivo de las Leucemias Agudas en el adulto mayor del Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.**

## **2. RESUMEN:**

---

La leucemia es una enfermedad maligna en la que existe una proliferación clonal excesiva, desregulación, sobrevida y diferenciación alterada de las células madres hematopoyéticas, pudiendo afectar médula ósea, sangre periférica u otros tejidos.

El aumento de la edad es un factor pronóstico adverso, incluso después tener en cuenta factores de riesgo, como la citogenética, genética molecular, tipo de leucemia aguda y estado físico de los pacientes. Los pacientes de edad avanzada tienen peores resultados que los pacientes más jóvenes, lo que sugiere el efecto de los factores relacionados con la edad.

En los pacientes de edad avanzada tratados o no, el pronóstico es malo, con una mediana de supervivencia estimada de dos meses y sólo el 6% de sobrevida a dos años. Estas observaciones aumentan la necesidad de enfoques en estudios de más tratamientos efectivos y la aplicación de estos.

En nuestro servicio los pacientes adultos mayores son tratados de forma protocolar con quimioterapia no intensiva. El propósito de nuestro protocolo denominado LAMMP- Rama B o tratamiento de Leucemias Agudas de Muy Mal Pronóstico Rama paliativa o no intensiva, es mantener al paciente fuera del hospital y con la menor toxicidad posible.

**Resultados:** revisamos un total de 99 expedientes de los cuales 37 pacientes cumplían los criterios de inclusión. El 54% correspondió al sexo masculino, la edad promedio fue de 72 años, el diagnóstico más frecuente fue LMA con 76%, El 86.5% de los pacientes presentó algún tipo de comorbilidad, siendo la HTAS y la asociación DM e HTAS, las más comunes en un 19% respectivamente. El 35% de los pacientes tratados alcanzó algún grado de respuesta hematológica. La sobrevida global con una media de 5 meses. El 46% de los casos, presentó algún grado de toxicidad relacionada a la quimioterapia, ingresando al menos una vez por ciclo, siendo la causa más frecuente el apoyo transfusional y en 2do lugar infecciones, estas relacionadas tanto a toxicidad como a progresión de la enfermedad. La fase 1 fue en la que se presentó mayor índice de mortalidad, así como el mayor número de ingresos. La estancia hospitalaria por ingreso en promedio fue por 4.76 días.

**Conclusiones:** posteriormente a cambios realizados en nuestro protocolo de tratamiento de los pacientes mayores a 65 años, se observó como lo demuestra este estudio un

aumento en SG de 1 mes (media de SG 5 meses), el objetivo principal de nuestro actual protocolo LAMMP-B es mejorar la calidad de vida y observamos que cada paciente tuvo por lo menos 1 ingreso por cada mes de sobrevida, la mayoría con estancia corta para apoyo transfusional, sin embargo para conocer la calidad de vida debe realizarse un protocolo es estudio prospectivo, utilizando escalas ya descritas, por ejemplo el índice de comorbilidad para trasplante de células hematopoyéticas (HCTCI) (escala TWIST Tiempo Sin Síntomas y Toxicidad) (escala Karnofsky) (Cuestionario de Spitzer)(11, 32). Consideramos se deberá valorar nuevos cambios en el protocolo de quimioterapia de pacientes mayores a 65 años, en los cuales no solo la edad debe tomarse como criterio de incluir en QT intensiva o no, o como en los grupos internacionales valorar incluir en un protocolo de pacientes con LMA y más de 65 años a Azacitidina y un futuro análisis de SG, SLE, ingresos hospitalarios y calidad de vida, en nuestra población del CMN 20 de Noviembre.

---

#### 4. ABREVIACIONES:

1. CMN: Centro Médico Nacional.
2. LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda.
3. LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.
4. LAMMP- RAMA B: Leucemia Aguda de Muy Mal Pronóstico Rama paliativa.
5. FAB: French-American-British Haematologist Classification.
6. OMS: Organización Mundial de la Salud.
7. MO: Médula Ósea.
8. RC: Respuesta Completa.
9. SG: Sobrevida Global.
10. SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad
11. BH: Biometría Hemática.
12. ALT: Alanino Aminotransferasa.
13. AST: Aspartato Aminotransferasa.
14. LDH: Deshidrogenasa Láctica.
15. SP: Sangre Periférica.
16. MO: Médula ósea.
17. MRT: Mortalidad Relacionada al Tratamiento.
18. MDR: Resistencia a Múltiples Drogas.
19. NCCN: National Comprehensive Cancer Network Clinical.
20. QTNI: Quimioterapia No Intensiva.
21. QTI: Quimioterapia Intensiva.
22. TKI: Inhibidor de Tirosin Kinasa.
23. Pgp: P-Glicoproteína
24. G-CSP: Estimulantes de colonias de Granulocitos.
25. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
26. DM: Diabetes Mellitus
27. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

## 5.INTRODUCCIÓN:

---

La leucemia es una enfermedad maligna en la que existe una proliferación clonal excesiva, desregulación, sobrevida y diferenciación alterada de las células madres hematopoyéticas, pudiendo afectar médula ósea, sangre periférica u otros tejidos. (1)

Las células que se transforman en células leucémicas pueden provenir tanto de un precursor linfoide denominándose Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), como de un precursor mieloide, Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), o estar en medio de ambas diferenciaciones y denominarse de linaje mixto o bifenotípica. (2)

La etiología de las leucemias agudas se desconoce, teniendo gran importancia los factores genéticos, así como factores externos y ambientales, ocupando lugar importante la radiación, petróleo y el benceno, causando daño a nivel de la médula ósea (MO). Mutaciones en el gen *Runx-1*, anormalidades cromosómicas y desordenes autosómicos recesivos como son el síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, síndrome de Down, entre otros; de igual manera, la exposición a agentes antineoplásicos, siendo los más reconocidos los agentes alquilantes e inhibidores de la DNA-topoisomerasa II, todos estos factores asociados pueden causar el desarrollo de leucemias agudas. (3) (4)

Dentro de la clasificación de las leucemias agudas se dividen en dos grandes grupos según el linaje que sufrió la transformación clonal blástica, en Mieloides (LMA) definiéndose como un grupo heterogéneo de leucemias que se presentan en precursores de células mieloides, eritroides, megacariocíticos y monocíticos. Resultan de una transformación clonal de precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas y Linfoides (LLA), definiéndose como una enfermedad maligna caracterizada por proliferación descontrolada, clonal excesiva de las células linfoides inmaduras. Un tercer subtipo es la Leucemia Aguda Promielocítica (LAP) la cual es de muy buen pronóstico, por lo que se discute aparte. (3) (5)

Las neoplasias hematológicas pertenecen a aproximadamente el 7% anual de todos los nuevos cánceres. LMA es la leucemia aguda más común en los adultos, corresponde a aproximadamente el 80%. En el 2010 Estados Unidos se estimó unos 12,330 casos nuevos con una mortalidad de 8950 de los casos, su incidencia aumenta de manera exponencial con la edad, así como envejece la población en general. Se estima que la incidencia anual es de 2.7 en la LMA y 1.5 de LLA por cada 100.000 habitantes. Ambas son más frecuentes en el sexo masculino que en el femenino. La Leucemia Linfoblástica Aguda corresponde solo al 20% de las leucemias agudas en el adulto, pero estos datos se invierten en la edad pediátrica, donde su incidencia es del 80% de los casos, esto sugiere su pico de

distribución bimodal, con un pico temprano a los 4-5 años de edad, y otro segundo pico aproximadamente a los 50 años de edad. Las leucemias Mieloides Agudas secundarias relacionadas con terapias representan el 10-20% de los casos y parece ir en aumento en los últimos años. (1) (3)(6).

En México no existen cifras estadísticas claras en cuanto a la incidencia de esta patología, de acuerdo al Registro Epidemiológico de Neoplasias Hemato-Oncológicas 2002, se registraron alrededor de 10.400 casos nuevos, de los cuales la LLA correspondió al 9.6% del total de los cánceres diagnosticados en ese año. (7)

En 1990 y 2003 un grupo de trabajo de expertos publicaron recomendaciones para el diagnóstico, la estandarización de los criterios de respuesta y los resultados del tratamiento y presentación de informes y estándares para ensayos clínicos para el diagnóstico de las leucemias agudas.(8)

La FAB refiere que se requiere el estudio de la sangre periférica así como del aspirado de la médula ósea, examinando el diferencial de células, en 500 células a nivel de médula ósea; en la que debe existir una cuenta de igual o más 30% de Blastos del total de células nucleadas. Así como observar al menos 30 megacariocitos, observando detalladamente la morfología de las células (2).

En el 2008 la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo una revisión y se consideró que el diagnóstico de leucemia aguda se basa en la observación de una blastosis medular que iguale o supere el 20% de la totalidad celular, a excepción de LMA con t ( 15 ; 17 ) , t ( 8 ; 21 ) , inv ( 16 ) o t ( 16 ; 16 ) , y algunos casos de eritroleucemia en el que no es necesaria la cuenta de más de 20% de blastos en SP o MO; apoyados en el diagnóstico morfológico en el microscópico, las tinciones cito-químicas, el estudio ultraestructural, inmunológico y genético detallado, con los cuales podemos etiquetar el tipo de leucemia. El estudio de sangre periférica donde debe observarse al menos 200 células del diferencial leucocitario. (1)(4) (5) (9)

Los factores de pronóstico se pueden subdividir en los relacionados con las características del paciente y estado general de salud y los relacionados con las características particulares del clon de la leucemia aguda. El antiguo subconjunto por lo general predice la MRT y se convierte en más importante la edad de los pacientes, ya que a medida que esta última aumenta se predice la resistencia o no tolerancia a la quimioterapia convencional. (8)

El aumento de la edad es un factor pronóstico adverso, incluso después tener en cuenta factores de riesgo, como la citogenética, genética molecular, tipo de leucemia aguda y el

estado físico del paciente. Los pacientes de edad avanzada tienen peores resultados, lo que sugiere el efecto de los factores relacionados con la edad desconocido. Sin embargo, la edad cronológica por sí sola no debe ser una razón para no ofrecer terapia potencialmente curativa a un paciente mayor. Se debe prestar atención a una evaluación cuidadosa y documentación de las co-morbilidades. Los pacientes mayores de 65 años son más susceptibles de complicaciones con el tratamiento. La DM, enfermedad coronaria, EPOC e infección activa contribuyen a un pronóstico pobre (5) (10)

En un estudio de pacientes de edad avanzada de 60 años de edad que recibieron terapia de inducción con (idarrubicina 12 mg / m<sup>2</sup> durante 3 días, citarabina 1,5 g / m<sup>2</sup> durante 3 días), se calculó la puntuación de comorbilidades basales utilizando el índice de comorbilidad para trasplante de células hematopoyéticas (HCTCI) fueron predictivo los índices de mortalidad tempranas y la supervivencia global. La puntuación de las comorbilidades es un campo actual de investigación y debe contribuir a una mejor definición de los pacientes considerados como "no apto" para la quimioterapia intensiva, sin que la edad sea el único factor de riesgo considerado. (11)

El concepto de adulto mayor varía de acuerdo a los diferentes grupos de estudio. En nuestro servicio se describe como un paciente adulto mayor aquel con 65 años o más al igual que el comité del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la escuela de medicina de la universidad de los Ángeles California los define como aquel paciente con 60 años o más. Otros grupos ponen como límite la edad de 70 años o más. (4)(12) (13) (14)

La Resistencia a Múltiples Drogas (MDR) es un problema importante que se observa en muchos de los pacientes de edad avanzada con LMA. Expresión del gen MDR1 y su producto, P- glicoproteína (Pgp) es un mediador conocido de MDR. Las células con LMA que expresan Pgp se han asociado con una menor RC en estudios de pacientes de edad avanzada (14)

Con la comprensión emergente de la biología molecular subyacente y la genética, la LMA en los ancianos ha sido reconocida como una enfermedad fundamentalmente diferente de LMA en individuos más jóvenes. Discutidos son los datos sobre el mal pronóstico y los pobres resultados de los pacientes ancianos con el tratamiento convencional. Siendo necesario el estudio de opciones y un enfoque diferente en el tratamiento para este grupo de edad. (14)

Los datos retrospectivos desde mediados de la década del 1990 indican que la gran mayoría de los pacientes con LMA de edad avanzada no son referidos a un sub-especialista y por tanto no reciben quimioterapia. Además en los pacientes adultos mayores tratados o no, el pronóstico es malo, con una mediana de supervivencia estimada de dos meses, y sólo el 6% de sobrevivida a dos años. Estas observaciones aumentan la

necesidad de enfoques en estudios de más tratamientos efectivos y la aplicación de estos. (10)(14)

Los resultados en el tratamiento de los pacientes de edad avanzada son a menudo comprometidos por las condiciones co-mórbidas y una mayor susceptibilidad a la toxicidad de la terapia. Los dilemas en adaptar la selección del tratamiento en esta categoría de pacientes con LMA son el centro de temas actuales de discusión. Algunas de las preguntas diarias que se hace el hematólogo clínico en la práctica diaria son: ¿Qué paciente de mayor edad pueden recibir un tratamiento intensivo y no experimentar toxicidad prohibitiva? E Incluso, en los que pueden tolerar la quimioterapia, ¿sería la probabilidad de beneficiar al paciente tan baja, que la terapia no intensiva sería una mejor opción? (15)

En promedio, una proporción significativa de aproximadamente 50% a 60 % de los pacientes alcanzan con éxito una remisión completa (RC). Sin embargo, tales tasas bastante altas de buena respuesta se traduce en una supervivencia a los 2 años de sólo 15 % a 20 % . Estos resultados han mejorado sólo muy modestamente en la última década especialmente en pacientes menores de 75 años. (16)(17)

La quimioterapia intensiva puede no ser el mejor tratamiento para los pacientes mayores, ya que a menudo tienen condiciones co-mórbidas, pobre reserva fisiológica y de la médula ósea. (18)

La supervivencia a largo plazo de adultos mayores con LLA que son tratados intensivamente es alrededor del 40 %. (19)

## **6.ANTECEDENTES:**

Para la minoría de pacientes de edad avanzada cuya células blásticas se caracterizan por una de las translocaciones balanceadas favorables t(8;21), t(15;17) o la inversión 16, puede existir una remisión completa con resultados relativamente alentadores, con tasas de 72 % , y una tasa de supervivencia a cinco años de 34 % se puede anticipar con el tratamiento convencional usado por este grupo de expertos de la Universidad de Los Ángeles California. (14)

En nuestro servicio los pacientes adultos mayores son tratados de forma protocolar con quimioterapia no intensiva, discutiéndose algunos casos aislados de pacientes con 65 años o más que se consideran con un buen estado físico mediante el cálculo de escalas estandarizadas como el Karnofsky y el ECOG para ser manejados con quimioterapia intensiva.

El propósito de nuestro protocolo denominado LAMMP- Rama B o tratamiento de Leucemias Agudas de Muy Mal Pronóstico Rama paliativa o no intensiva, es mantener al paciente fuera del hospital y con la menor toxicidad posible. Se administra en tiempo indefinido, valorándose la calidad de vida y nuestro estudio está dirigido en conocer la sobrevida global de los pacientes incluidos en dicho protocolo de tratamiento. Dicho tratamiento consta de varias fases. (Ver anexo 1) Con este esquema establecido desde el año 2012 no conocemos aún las tasas de respuesta, sobrevida global (SG), siendo por tanto de gran relevancia la realización de este estudio.

Al observar los esquemas de quimioterapia de los otros centros de tercer nivel de México, estos no dividen los esquemas de quimioterapia de acuerdo a la edad en los adultos. Siendo de vital importancia, ya que, como lo explica la bibliografía el adulto mayor responde de manera diferente a la quimioterapia, por múltiples razones biológicas propias de su edad. Siendo por tanto pobre la bibliografía publicada en relación a este grupo etario en México.

El grupo del NCCN Practice Guidelines versión 1.2015 sugiere para las LLA en pacientes de 65 años o mayores o con co-morbilidades sean manejados con fármacos que se encuentren en estudios de investigación o en pacientes con Ph+ quimioterapia no intensiva con inhibidores de la tirosin-kinasa más corticoesteroides o inhibidores de la tirosin-kinasa más quimioterapia. En pacientes cromosoma Ph negativo sugieren fármacos que se encuentren en estudios de investigación o quimioterapia con múltiples agentes (bajas dosis de ciclofosfamida, daunorrubicina) o corticoesteroides (prednisona). (13)

Las opciones de tratamiento para los pacientes adultos mayores recién diagnosticados de LMA incluye quimioterapia convencional intensiva, quimioterapia de inducción de baja intensidad, agentes no mielosupresores, factores estimulantes de colonias, cuidados de apoyo o nuevos fármacos que se encuentren en ensayos clínicos. Los resultados documentados en la quimioterapia de inducción han reportado como bajas las tasas de supervivencia y se ha observado mala calidad de vida, sin embargo la terapia no mielosupresora puede ser más apropiada para muchos de los pacientes de edad avanzada. (21)

En el Large Eastern Cooperative Oncology Group study of older adults los regímenes que contienen daunorubicina, idarubicina o mitoxantrona durante tres días, combinada con siete días de citarabina, mostró similar RC ( 40-46 %) y una supervivencia global media de 7,5 meses. (22)

La quimioterapia intensiva puede no ser apropiado para muchos de los pacientes adultos mayores, por lo que se han realizado estudios en los que se compara como alternativa dosis baja de citarabina en comparación a la hidroxiurea. Las tasas de RC fueron superiores con la citarabina (18 % vs 1 % CR,  $p < 0,001$ ). Otro estudio examinó el uso de citarabina a dosis bajas en comparación con quimioterapia intensiva con citarabina y rubidazone, y no encontró diferencias en la supervivencia global en pacientes de edad avanzada, en parte atribuibles a una mayor tasa de mortalidad en el grupo de quimioterapia intensiva. Los trasplantes de células madres autólogos o alogénicos son un tratamiento adicional después de la inducción reservados para los pacientes menores de 55 años. (23) (24)

Hoy en día, los pacientes de edad avanzada con LMA se puede ofrecer una de las siguientes opciones de tratamiento: 1- tratamiento de inducción estándar que consiste principalmente de un régimen de 3+7 con una antraciclina y Ara- C; 2- Agentes hipometilantes; 3 - Medicamentos en investigación en un ensayo clínico; 4- Bajas dosis de Ara- C; 5- Atención de apoyo con medicamentos citostáticos orales como la hidroxiurea y / o transfusiones. (25)

En los pocos estudios realizados y publicados el 30 a 70 % logran remisión, pero la supervivencia es breve. La probabilidad de muerte temprana es tan alta como lo es la quimiotoxicidad. Vincristina, esteroides y L-asparaginasa causan más toxicidad en pacientes de edad avanzada, y las antraciclinas pueden ser difíciles de administrar en aquellos con deterioro de la función cardíaca. (22)(25)

---

## **7: MATERIAL Y MÉTODOS:**

Las leucemias agudas en el adulto mayor, han sido reconocidas como una enfermedad fundamentalmente diferente de las Leucemias en individuos más jóvenes. Discutidos son los datos sobre el mal pronóstico y los pobres resultados de los pacientes ancianos con el tratamiento convencional. Siendo necesario el estudio de opciones y un enfoque diferente en el tratamiento para este grupo de edad.

### **7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Leucemias Agudas diagnosticadas en pacientes mayores de 65 años de edad y que hayan recibido esquema de quimioterapia no intensiva, LAMMP-RAMA B, tratados en el servicio de Hematología adultos del CMN 20 DE Noviembre, ISSSTE, Desde Septiembre 2005 hasta Septiembre 2016.

### **7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Pacientes que se encuentren en el protocolo LAMMP-Rama B mayores de 65 años pero que hayan recibido quimioterapia intensiva u otro tipo de quimioterapia previa.

### **7.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Pacientes en los que su expediente se encuentre incompleto.  
Pacientes que luego de haber sido incluidos en el protocolo hayan decidido abandonarlo.

### **7.4 VARIABLES.**

Las variables analizadas fueron edad, sexo, existencia de Comorbilidades, toxicidad y grados de toxicidad, fases de quimioterapia, ingresos, cantidad de ingresos, días y motivos de los mismos. Respuesta a la quimioterapia. Leucemias agudas y sus tipos. Además analizamos la sobrevida global y las tasas de mortalidad.

### **7.5 OBJETIVOS.**

El objetivo principal de este estudio es Conocer la sobrevida global de las Leucemias Agudas en el adulto mayor, sometidos a quimioterapia no intensiva, protocolo LAMMP-RAMA B. Otros objetivos son Conocer la respuesta hematológica alcanzada, Conocer los

efectos secundarios que presentan los pacientes incluidos en este protocolo, determinar factores asociados a la mortalidad, así como conocer la necesidad de internamientos que tienen los pacientes adultos mayores con el protocolo LAMMP-Rama B y en cuál de las fases ocurren con mayor frecuencia.

#### **7.6 DEFINICIONES DE TÉRMINOS.**

- Sexo: Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades: hombre o mujer.
- Adulto Mayor: individuo que se encuentra en la última etapa de la vida. En nuestro servicio se califica de adulto mayor a aquellas personas que superan los 65 años de edad.
- Edad: Tiempo que ha vivido una persona.
- Leucemia Mieloide Aguda: Cuando las células que se transforman en células leucémicas provienen de un precursor mieloide.
- Leucemia Linfocítica Aguda Cuando las células que se transforman en células leucémicas provienen de un precursor linfocítico.
- Grado de toxicidad OMS: Efecto secundario de la quimioterapia en diferentes órganos o sistemas, evidenciado de acuerdo a manifestaciones clínicas y laboratoriales.
- Mortalidad: Fallecimiento de una persona.
- Sobrevida Global: Proporción de pacientes que sobreviven, del total de pacientes afectados por la enfermedad en un lapso determinado.

#### **7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Estudio observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo y unicéntrico. El universo se tomó de todos los pacientes mayores de 65 años de edad, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, con diagnóstico Leucemia Aguda, que recibieron quimioterapia no intensiva, protocolo LAMMP-Rama B, captados en el Servicio de Hematología Adultos, en el periodo de Septiembre 2005- Septiembre 2016. Se realiza cálculo de la muestra, siendo epidemiológicamente significativo el estudio de 80 pacientes. Las fuentes de la información son obtenidas del expediente electrónico gráfico SIAH y/o escrito de este CMN 20 de Noviembre, se recolectará la información en una hoja de recolección de datos en hoja de Excel.

Para estadísticas descriptivas se usaron la media con límites menor y superior, para variables continuas o escalares. Las variables nominales en números absolutos o porcentajes. Para pruebas de asociación de las variables nominales se utilizó la prueba Chi<sup>2</sup>. El análisis de sobrevida con el método de Kaplan-Meier. Esta información se procesó en una base de datos de SPSS-20 para su análisis.

#### **7.8 ASPECTOS ÉTICOS.**

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita el consentimiento informado. Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

## **8: RESULTADOS:**

---

Se revisó un total de 99 expedientes de los cuales 37 pacientes cumplían los criterios de inclusión.

El 54% correspondió al sexo masculino, la edad promedio fue de 72 años, el diagnóstico más frecuente fue LMA con 76%, dentro de esta se distribuyó de la siguiente manera, según la clasificación de la FAB M1 10.8%, M2 35%, M3 2.7%, M4 21.6%, M5 0%, M6 2.7% M7 2.7%, tal como se muestra en la (Tabla 1).

El 86.5% presentó algún tipo de comorbilidad, siendo la HTAS y la asociación DM e HTAS, las más comunes en un 19% respectivamente. (Tabla 2).

Durante el curso del tratamiento, el 35% alcanzó algún grado de respuesta hematológica.

La supervivencia global tuvo una media de 5 meses con rango de 1 a 24 meses (figura 1). En este periodo recibieron un promedio de 4 ciclos, (rango 1 a 19 ciclos), presentando toxicidad en el 46% de los casos, el 37.8% presentó toxicidad grado 3-4 (como se muestra en la tabla 3).

Los pacientes ingresaron al menos una vez por ciclo, siendo la causa más frecuente el apoyo transfusional y en segundo lugar las infecciones. De las 3 fases contempladas en el protocolo de tratamiento LAMMP-B la fase 1 fue en la que se presentó mayor índice de mortalidad, así como el mayor número de ingresos como se observa en la tabla 4.

La estancia hospitalaria por ingreso en promedio fue por 4.76 días, mínimo 1 día y máximo 28 días. Se detalla en la tabla 5.

---

## **9.DISCUSION:**

Desde hace dos décadas México atraviesa por una transición epidemiológica relacionada con la disminución de las enfermedades infecciosas y el aumento en la frecuencia de enfermedades crónico-degenerativas. El cáncer es un problema de salud pública en el mundo, en México representa la tercera causa de muerte. El estudio por regiones se realizó de acuerdo con el Plan Nacional de Desarrollo 2007- 2012, el cual divide a las 32 entidades federativas de México en cuatro subregiones: norte, centro, sur y la capital, obteniendo que las neoplasias onco-hematológicas corresponden a un 7%, en el caso de los linfomas, la mayor frecuencia fue a partir de la sexta década de la vida, las leucemias 42% se presentó con mayor frecuencia en población joven, con predominio en las primeras dos décadas de la vida. (31)

En nuestro estudio el tipo de leucemia más frecuente fue la LMA, igual como se describe en la literatura, en donde nos menciona que la leucemia que predomina en la edad adulta es la leucemia mieloide aguda. (1, 27), dentro de estas el subtipo más frecuente según la FAB es la LMA M2 en un 30% de los casos, en este grupo la leucemia más frecuente correspondió a la LMA M2 en un 35% y en segundo lugar la LMA M4 21.6%. (2,9). Sin embargo en nuestra población estudiada no se detecto ningún caso de LMA M5, no siendo esta la descrita con menor frecuencia por la OMS y la FAB (2,9)

Igual como se describe en las series nacionales e internacionales el sexo masculino predominó (1,2). Mientras más avanzada es la edad, mayor es la predisposición de desarrollo de leucemia, la media de edad fue de 72 años (2, 14, 28).

Se observó que el 86% de los paciente presentaba alguna comorbilidad, siendo la más frecuente la asociación HTAS más DM2 y el EPOC en un 10.8% respectivamente, así como se señala en los estudios internacionales, lo que condiciona a peor pronóstico en el grupo de pacientes adultos mayores, sin embargo los factores de riesgo mas importantes para el pronóstico son el ECOG mayor a 2, la edad mayor a 75 años y las alteraciones citogenéticas. (29).

En un estudio realizado se observó que durante la quimioterapia el 62% de los pacientes experimentaba grado de toxicidad 2-4, siendo la más frecuente la hematológica en un 34%, resultado equiparable con el nuestro. (30)

Los pacientes ancianos tienen más comorbilidades, más a menudo el mal estado de físico, en el momento del diagnóstico y menos tolerancia a la quimioterapia intensiva, por lo que son frecuentemente juzgados como no aptos para quimioterapia de inducción de la remisión. La inducción a la remisión requiere hospitalización y cuidados intensivos de apoyo, que es costosa y engorrosa, y altas tasas de mortalidad temprana del 17% al 54% entre ancianos. La QT con dosis bajas o al quimioterapia intensiva a dosis reducidas puede conducir a tasas de RC más bajas con una recuperación tardía de los recuentos sanguíneos. Un pequeño estudio aleatorizado fue publicado en 1989, en el cual en 31 pacientes mayores de 65 años que recibieron combinación de quimioterapia se observó una supervivencia media de 21 semanas en comparación con 11 semanas en 29 pacientes en los que se prefirió "ver y esperar". (10)

## **10.CONCLUSIONES:**

En el año 2011 en nuestro servicio de hematología se realizó un estudio en el que su objetivo principal fue comparar la SG, en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de LMA, tratados con quimioterapia intensiva (QTI) ó quimioterapia no intensiva (QTNI), atendidos durante los últimos 11 años, Concluyendo que la sobrevida global es igual con el uso de QTI ó QTNI con menor necesidad de hospitalización en la segunda, con un promedio de 4 meses. (20) Se realizaron cambios en el protocolo de tratamiento de los pacientes mayores a 65 años, observándose en nuestro estudio un aumento de 1 mes (media de SG 5 meses), el objetivo principal de nuestro actual protocolo LAMMP-B es mejorar la calidad de vida y observamos que cada paciente tuvo por lo menos 1 ingreso por cada mes de sobrevida, la mayoría con estancia corta para apoyo transfusional, sin embargo para conocer la calidad de vida debe realizarse un protocolo es estudio prospectivo, utilizando escalas ya descritas, por ejemplo el índice de comorbilidad para trasplante de células hematopoyéticas (HCTCI) (escala TWIST Tiempo Sin Síntomas y Toxicidad) (escala Karnofsky) (Cuestionario de Spitzer)(11, 32).

Además se deberá valorar nuevos cambios en el protocolo de quimioterapia de pacientes mayores a 65 años, en los cuales no solo la edad debe tomarse como criterio de incluir en una QT intensiva o no, o como en los grupos internacionales valorar incluir en un protocolo de pacientes con LMA y más de 65 años a Azacitidina y un futuro análisis de SG, SLE, ingresos hospitalarios y calidad de vida, en nuestra población del CMN 20 de Noviembre.

## 11.ANEXOS:

Tabla 1: características según sexo y tipo de leucemia.

Característica	Característica	Número	Porciento
Sexo	Mujer	17	46%
	Hombre	20	54%
Tipo de leucemia	Linfoides	9	24%
	Mieloides	28	76%
	M1	4	10.8%
	M2	13	35%
	M3	1	2.7%
	M4	8	21.6%
	M5	0	0%
	M6	1	2.7%
	M7	1	2.7%

Tabla 2: característica edad media y Comorbilidades.

Característica		Valor
Edad, media (rango)		72 años (64-87)
Comorbilidades		86.5%
Si	32 (86.5%)	13.5%
No	5	10.8%
NINGUNA	4	
Tipo	HTAS	7 (18.9%)
	DM2	1 (2.7%)
	EPOC	4 (10.8%)
	ERC	1 (2.7%)
	HTAS+DM2	4 (0.8%)
	Otras	9 (24.3%)

	<b>+ de 2</b>	<b>7 (18.9%)</b>
--	---------------	------------------

**Tabla 3: toxicidad relacionada a la quimioterapia.**

<b>Característica</b>	<b>Característica</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Toxicidad relacionada a QT</b>		<b>54%</b>
<b>Sin toxicidad</b>	<b>20</b>	<b>46%</b>
<b>Con toxicidad</b>	<b>17</b>	<b>32.4%</b>
<b>Hematológica</b>	<b>12</b>	<b>8.1%</b>
<b>Hepática</b>	<b>3</b>	<b>5.4%</b>
<b>Mucositis</b>	<b>2</b>	
<b>Grado de toxicidad 1-2</b>	<b>3</b>	<b>5.4%</b>
<b>Grado de toxicidad 3-4</b>	<b>14</b>	<b>37.8%</b>

**Tabla 4: números de ingresos según fase de quimioterapia.**

<b>Fase</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
<b>Fase 1</b>	<b>33</b>	<b>(52%)</b>
<b>Fase 2</b>	<b>19</b>	<b>(30%)</b>
<b>Fase 3</b>	<b>11</b>	<b>(13%)</b>

Ocurrió un total de 63 ingresos.

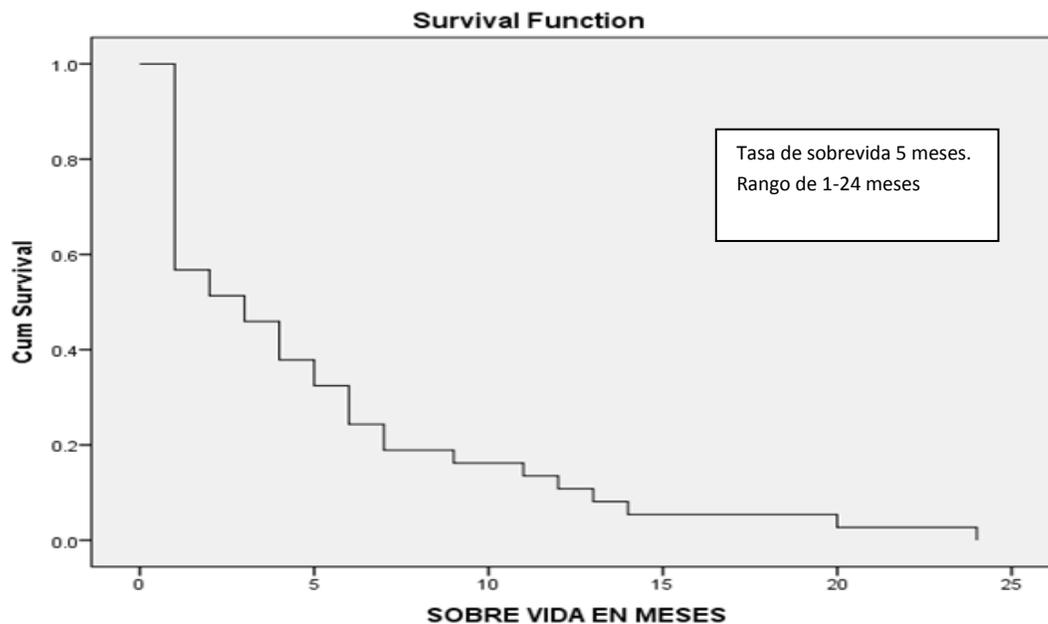
**Tabla 5: días de estancia hospitalaria.**

<b>CANTIDAD EN PORCIENTO</b>	<b>DIAS DE INTERNAMIENTO</b>
<b>35%</b>	<b>1 DÍA</b>
<b>22%</b>	<b>2-3 DÍAS</b>
<b>14%</b>	<b>4-6 DÍAS</b>

19%	7-9 DÍAS
6%	10-19 DÍAS
4%	MÁS DE 20 DÍAS

Esto es del 100% de los internamientos. Con un promedio de 4.76 días de estancia hospitalaria (rango 1-28 días)

**FIGURA 1. KAPPLAN MEIER SOBREVIDA GLOBAL.**



**MANUAL DE PROCEDIMIENTOS, REVISADO 2015:**

**-LAMMP- Rama B,** quimioterapia de Leucemias Agudas de Muy Mal Pronóstico Rama paliativa o no intensiva.

**Primera fase:**

- Citarabina 20 mg/m<sup>2</sup> SC/día via subcutanea, días 1 a 5.
- Fludarabina, 30 mg/m<sup>2</sup> SC, VO, días 1 a 5.
- Pegfilgrastim al día 6 continuar con una vez a la semana, hasta recuperación.

**Segunda fase:**

- Mercaptopurina 60 mg/m<sup>2</sup> SC/día VO, diario (usar fludarabina 20 mg/m<sup>2</sup>sc una vez a la semana) 3) más Metotrexate 12 mg/m<sup>2</sup> SC/día los días martes y viernes, todo junto por cuatro semanas.

**Tercera fase:**

- Busulfán 15 mg/m<sup>2</sup> /día por 4 días continuos.
- 26 días después iniciar nuevamente 1.

Este tratamiento se administrará indefinidamente. Se evaluará calidad de vida y sobrevida total.

---

## **12.BIBLIOGRAFÍA:**

1. Adult Acute Leukemia R.F:Conell, MD, DM April 2012
2. Leukaemia Diagnosis a Guide to the FAB Classification 1998.
3. Adult Acute Leukemia. Robert F. Cornell, MD. Jeanne Palmer, MD. Dis Mon 2012.
4. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net, as Blood First Edition paper, October 30, 2009; DOI 10.1182/blood-2009-07-235358. © 2010 by The American Society of Hematology.
5. Leucemia Aguda Mieloblástica Juan Ojeda Tovar, Micaela Balbuena Martínez, Arlette Araceli Barbosa Ibarra, Eduardo Cervera Ceballos, Carmen Corrales Alfaro y cols. Instituto Nacional de Cancerología México.
6. J. Sans-Sabrafen, C. Besses Raebel, J.L. Vives Corrons. Hematología Clínica, Quinta Edición.
7. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en Mexico 2002.
8. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net, as Blood First Edition paper, October 30, 2009; DOI 10.1182/blood-2009-07-235358. © 2010 by The American Society of Hematology
9. WHO Classification 4th Edition.
10. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18): 4179-4187.
11. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2007;136(4):624-627.
12. Manual de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos 2014, Hematología, ISSSTE, CMN 20 de Noviembre. 13ra Edición
13. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 1.2015
14. Acute myeloid leukemia in the elderly: Conventional and novel treatment approaches Chad M. Craig , Gary J. Schiller. Department of Medicine, David Geffen School of

- Medicine, University of California at Los Angeles, CA, United States Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, CA, United States, 0268-960X/\$ - see front matter \_c 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved. doi:10.1016/j.blre.2008.03.002
15. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia Gert Ossenkoppele and Bob Löwenberg Department of Hematology, VU University Medical Center, Amsterdam and Department of Hematology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands Submitted August 3, 2014; accepted December 4, 2014. Prepublished online as Blood First Edition paper, December 16, 2014; DOI 10.1182/blood-2014-08-551499.
  16. Thein MS, Ershler WB, Jemal A, Yates JW, Baer MR. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades. *Cancer*. 2013;119(15):2720-2727.
  17. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):487-494.
  18. Baudard M, Marie JP, Cadiou M et al. Acute myelogenous leukaemia in the elderly: retrospective study of 235 consecutive patients. *British Journal of Haematology* 1994;86(1):82–91
  19. Treating the “Older” Adult With Acute Lymphoblastic Leukemia David I. Marks<sup>11</sup> Haematology and Stem Cell Transplantation, Bristol BMT Unit, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust, Bristol, UK.
  20. Leucemia Aguda Mieloblástica en mayores de 60 años. ¿Influye en la sobrevida global la quimioterapia intensiva? Autores. López-Hernández M, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvarado R, Ortiz-Zepeda M, Álvarez-Vera J, Mena-Zepeda V.
  21. Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H et al. 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. *Journal of Clinical Oncology* 1989;7:1268–74.
  22. Rowe JM, Neuberg D, Friedenberg W et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004;103(2):479–85.
  23. Burnett AK, Milligan D, Prentice et al. 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;109(6):1114–24. Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *Journal of Clinical Oncology* 1990;8:272–9.
  24. Fey MF. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of acute myeloblastic leukaemia (AML) in adult patients. *Annals of Oncology* 2003;14:1161–2.
  25. Hoelzer D, Göbbel N. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;533–539.

26. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB Study 9111. *Blood*. 1998;92:1556–1564.