

Leucemias agudas en ancianos de la provincia de Santiago de Cuba

Acute leukemias in the elderly from Santiago de Cuba province

MsC. Lidia Clara Suárez Beyrías, Dra. María Altagracia Marichall Feliz, MsC. Meidys María Macías Navarro, MsC. Geldris Hernández Galano y Dra. Isel González Calzadilla

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de 64 pacientes mayores de 60 años con leucemia aguda, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, durante el quinquenio 2006-2011, para determinar las principales características clínicas y hematológicas en el momento del diagnóstico, así como la supervivencia global de los afectados, aunque los tratamientos administrados no tenían criterio curativo. La edad promedio de los ancianos fue de 70 años, en un rango etario de 60 a 90; en tanto, la variedad no linfoblástica representó 98,4 %, y todos los pacientes presentaron anemia y trombocitopenia como alteraciones hematológicas, con incremento en los requerimientos transfusionales. De igual forma, la presencia de blastos en la sangre periférica se demostró en 50 % y la hiperleucocitosis en 59,4 %, mientras las principales causas de muerte estuvieron relacionadas con la hemorragia cerebral y la progresión de la enfermedad con la infiltración multiorgánica, lo cual condujo a una supervivencia muy corta de los integrantes de la serie.

Palabras clave: anciano, leucemias agudas, leucemia no linfoblástica, tratamiento mieloablativo, Servicio de Hematología.

ABSTRACT

A descriptive and retrospective study of 64 patients older than 60 years with acute leukemia, assisted in the Hematology Service of "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba was carried out during the five year period 2006-2011, to determine the main clinical and hematological characteristics at the moment of diagnosis, as well as the global survival of those affected, although the administered treatments had no healing criterium. The average age of the elderly was 70 years, in an age range of 60 to 90; while the non lymphoblastic variety represented 98.4%, and all the patients presented anemia and thrombocytopenia hematological changes, with increment in the transfusional requirements. Likewise, the blastos presence in the peripheral blood was demonstrated in 50% and the hyperleucocytosis in 59.4%, while the main causes of death were related to the cerebral hemorrhage and the progression of the disease with the multiorganic infiltration, which led to a very short survival of the members of this series.

Key words: elderly, acute leukemias, non lymphoblastic leukemia, myeloablative treatment, Hematology Service.

INTRODUCCIÓN

Actualmente las neoplasias malignas constituyen un grupo de enfermedades de gran importancia en la población anciana. En Cuba, las personas que fallecen como consecuencia de las enfermedades malignas y las leucemias agudas en este grupo poblacional representa una cifra significativa.¹

Las leucemias agudas se presentan mundialmente en el adulto con una incidencia aproximada de 4 por cada 100 000 habitantes anualmente, específicamente la leucemia no linfoblástica aguda representa 80 % de todas las del adulto, con mayor frecuencia en los mayores de 60 años, donde se triplica el número de pacientes por debajo de 45 años.²

Cabe agregar que la leucemia aguda (LA) es una enfermedad de naturaleza clonal, que se caracteriza por un crecimiento anormal y no controlado de un clon de células hematopoyéticas que ocasionan la sustitución del tejido normal de la médula ósea, con extensión a la sangre periférica e infiltración a otros órganos.²

Durante décadas de investigaciones se ha tratado de identificar los factores que pueden influir en el pronóstico de estos pacientes, y sin dudas, la edad ha sido identificada como uno de los más importantes. Así, los pacientes mayores de 60 años tienen índice de remisión y sobrevida significativamente inferior, comparado con pacientes más jóvenes.^{2,3}

En los últimos 15 años se ha enriquecido el conocimiento sobre las características biológicas de los pacientes con leucemias, lo que ha permitido explicar los resultados favorables para algunos tipos de leucemias y otros factores desfavorables, como lo es la edad avanzada.^{3,4}

Al respecto, en el proceso de envejecimiento ocurren cambios estructurales y funcionales que conducen a la disminución en la capacidad de reserva de muchos sistemas; de esta forma se producen alteraciones bioquímicas en las enzimas cerebrales, disfunción hepática e inmunológica, con incremento en las citoquinas (IL-6; IL-1B; TGG-B), así como disminución en el flujo sanguíneo renal y cerebral, y en las capacidades pulmonar, cardiovascular, visual, auditiva y olfatoria.^{3,5}

Estos cambios fisiológicos como consecuencia de la edad, hacen que la terapéutica de inducción sea menos tolerada, con un mayor riesgo de infecciones resultantes de la mielosupresión necesaria en estos regímenes, y que el metabolismo de los agentes quimioterapéuticos sea más retardado, debido a la disminución de la función renal asociada a la edad, lo que conduce a mayor toxicidad y al incremento de la mortalidad relacionada con el tratamiento.^{2,6,7}

En los ancianos son más frecuentes los fenotipos desfavorables, así como la presencia del cromosoma pH o la translocación (9,22) en 50 % de los casos, lo que significa un pronóstico adverso. Las alteraciones citomorfológicas que se identifiquen, permiten establecer diferencias en la evolución biológica de las leucemias agudas en cuanto al tratamiento y el establecimiento de pronósticos.⁸⁻¹⁰

A pesar de todo el conocimiento que hoy se tiene sobre la evolución biológica de los pacientes con leucemias, los resultados terapéuticos continúan siendo muy desfavorables. De hecho, en el territorio de Santiago de Cuba se ha observado un

incremento en el diagnóstico de la enfermedad durante los últimos 10 años, con una elevada mortalidad y muy pobre sobrevida, lo cual motivó a realizar un estudio de los pacientes de edad avanzada, que han presentado leucemias agudas y han sido diagnosticados y tratados en el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de esa ciudad.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes de más de 60 años de edad con leucemia aguda, que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, desde enero del 2006 hasta diciembre del 2011. Los datos fueron recogidos de la base de datos de los pacientes con diagnóstico de la enfermedad, y se agruparon de acuerdo a la edad, el sexo, el tipo de leucemia según la clasificación citomorfológica FAB (siglas de: grupo franco-americano-británico), el número de pacientes por año, las principales manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad y las causas de muerte; también se mostró la curva de supervivencia de los afectados en dicho período.

Para el procesamiento estadístico, se empleó el paquete SPSS versión 2.0. De igual modo, la información se organizó en distribuciones de frecuencias, y como medida de resumen de las variables cualitativas se empleó el porcentaje y de las variables cuantitativas, la media y la desviación estándar. En el análisis de la supervivencia se aplicó el test de log-rank. Respecto a los aspectos éticos, no se requirió del consentimiento informado de los pacientes para llevar a cabo la investigación.

RESULTADOS

En la figura 1 se muestra la incidencia anual de las leucemias agudas en ancianos, donde se obtuvo una primacía de los diagnósticos en el 2007, con 15 afectados.



Fig. 1. Diagnóstico anual de leucemias agudas en ancianos

La edad promedio de la serie fue de 70 años, para un mínimo de 60 y un máximo de 90. Según la edad y la variedad citomorfológica por la clasificación FAB (figura 2), las leucemias mieloblásticas agudas (LMA) representaron 98,4 % (63 pacientes) y las leucemias linfoblásticas agudas (LLA), 1,6 % (1 afectado).

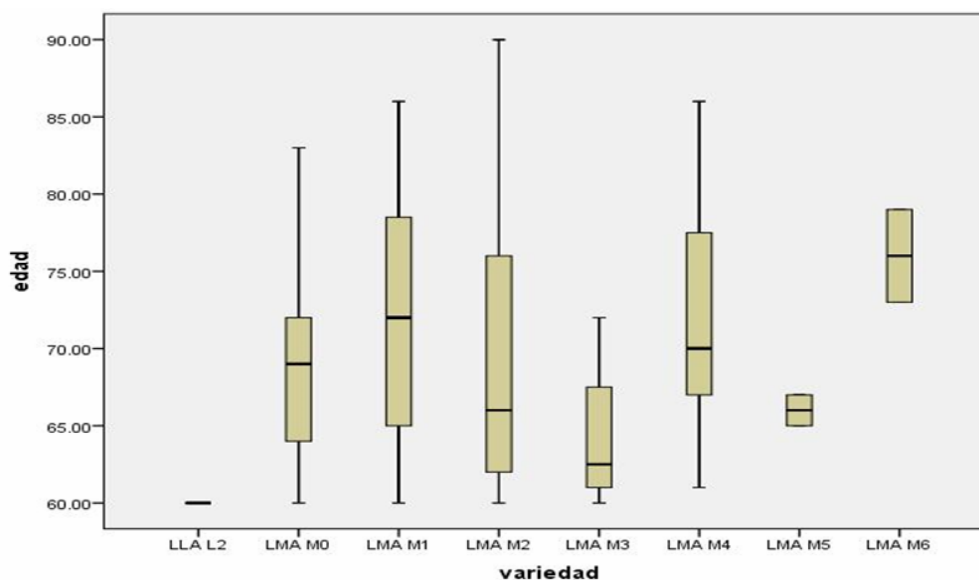


Fig. 2. Relación de la edad con la variedad de leucemia

La manifestación clínica predominante referida por el total de los ancianos fue el decaimiento marcado, seguido de la fiebre, con 65,6 % de ellos (tabla).

Tabla. Manifestaciones clínicas al diagnóstico

Síntomas y signos	Pacientes	
	No.	%
Decaimiento	64	100,0
Fiebre	42	65,6
Hepatomegalia	38	59,4
Esplenomegalia	10	15,6
Púrpuras	26	40,6
Sangrado mucoso	18	28,1

En relación con las cifras bajas de hemoglobina y de plaquetas, todos los pacientes presentaron anemia y trombocitopenia, con incremento en los requerimientos transfusionales. La presencia de blastos en la sangre periférica se demostró en 50 % y la hiperleucocitosis en 59,4 %.

El tratamiento inicial para todos los casos no fue con carácter mieloablativo, por las características biológicas y el estado físico de los pacientes al diagnóstico; por tanto, se realizó una evaluación de cada paciente y los que tenían mejores condiciones físicas al momento del diagnóstico recibieron esquema de inducción modificado en dosis; otros que presentaban deterioro físico recibieron monoterapia oral y tratamientos de sostén y paliativo. En cualquiera de las terapéuticas aplicadas no se obtuvo remisión completa.

Las principales causas de muerte fueron la hemorragia cerebral en 45,5 %, y la progresión de la enfermedad con infiltración multiorgánica en 34,4 % del total de fallecidos.

Al analizar las curvas de supervivencia de los pacientes según el sexo (figura 3), fue prácticamente igual para hombres y mujeres, con un máximo de supervivencia de hasta un año en las féminas.

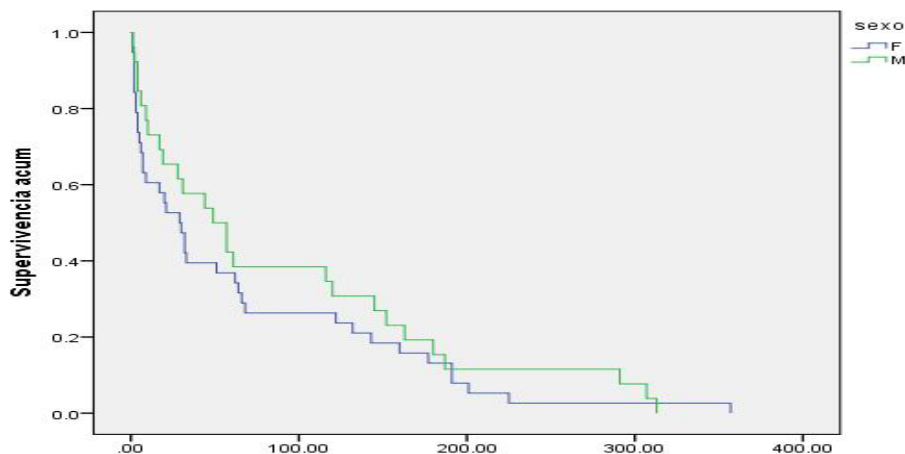


Fig. 3. Supervivencia de los pacientes en días

DISCUSIÓN

Durante los últimos 10 años, en el Servicio de Hematología de Santiago de Cuba se han diagnosticado 300 pacientes con leucemias agudas, de los cuales 109 han sido mayores de 60 años, con una edad promedio de 70 años, lo que se corresponde con los resultados de otros estudios.¹⁰⁻¹²

Las leucemias mieloblásticas agudas abarcan un heterogéneo grupo de enfermedades, de naturaleza maligna y clonal, que representan un reto para la medicina moderna. En la actualidad se ha observado un incremento en el número de afectados mayores de 60 años, pero se estima que en los años por venir esta población se duplicará; por tanto, resulta importante desarrollar aún más las investigaciones, a fin de alcanzar una mayor supervivencia en estos pacientes, con una mejor calidad de vida.^{13,14}

En la actual serie la mayoría de los integrantes presentó LMA, lo cual coincidió con lo notificado en la bibliografía médica¹⁵ acerca de que la LMA es la variedad de leucemia más frecuente en el adulto y en el anciano. La edad media en el momento del diagnóstico en esta casuística fue de 70 años; al respecto, con frecuencia se registra una media de 69, lo que significa un mayor envejecimiento poblacional, donde dichas enfermedades malignas son las de mayor presentación.

La LLA en adultos es una enfermedad invasiva y frecuentemente mortal, y a pesar del progreso en su tratamiento, la tasa de remisión completa (RC) es de 75 % y la supervivencia libre de enfermedad es muy limitada; argumento que es compartido por la mayoría de los que han estudiado y tratado a los pacientes con este grupo de entidades, en quienes la progresión ocurre de forma acelerada hacia la muerte si no es controlada con citotóxicos.¹⁶⁻¹⁸

El grupo FAB clasificó las leucemias sobre la base de criterios citomorfológicos y citoquímicos de gran valor, desde el punto de vista clínico y pronóstico; no obstante, se ha coincidido en que no existen diferencias en la frecuencia de las variedades entre

pacientes mayores y menores de 60 años. Lo observado en este estudio se corresponde con tal criterio, pues la manifestación de las diferentes variedades es semejante para cualquier edad, excepto para la variedad M3 que se presenta con mayor frecuencia en los individuos jóvenes.¹⁸

Por otra parte, las características biológicas del anciano con leucemia se asocian en ocasiones a mielodisplasias, debido al mismo proceso de envejecimiento, con una mayor incidencia de la enfermedad resistente, la pancitopenia, e incremento en la expresión de glicoproteína P y fenotipos inmaduros. En esta investigación no se pudo demostrar el antecedente de mielodisplasia tan frecuente en esta edad, ni se realizaron los estudios citogenéticos y moleculares, que facilitan la decisión terapéutica y pautan el pronóstico, por carencia de recursos materiales.^{17,18}

Al respecto, la transformación maligna en el anciano se origina en las células progenitoras más inmaduras, por lo que la afectación es más grave en cuanto a la diferenciación y proliferación. En edades avanzadas los eritrocitos y las plaquetas derivan del clon leucémico, a diferencia de los pacientes más jóvenes, en quienes se derivan de las células madres normales. La anemia y la trombocitopenia estuvieron presentes en todos los pacientes de la casuística. Cabe señalar que al establecer el diagnóstico, la presencia de citopenias altera el estado físico, con las manifestaciones clínicas que las caracterizan.^{9,10,12}

La anemia en el anciano constituye una manifestación frecuente. Desde hace más de 2 décadas, diferentes investigadores han mostrado que la anemia es un factor desfavorable para lograr la respuesta terapéutica, lo que está asociado a una sobrevida global acortada. La trombocitopenia es una manifestación común a todas las leucemias agudas, y representa un incremento en las complicaciones hemorrágicas, que siguen estando entre las primeras causas de muerte. Asimismo, el conteo de leucocitos al diagnóstico es un factor determinante para el pronóstico, y si la cifra está elevada en ancianos, se asocia a remisiones más cortas y a muerte temprana.^{10,12,19}

Igualmente, el tratamiento en pacientes de edad avanzada con leucemia aguda, produce elevada mortalidad por toxicidad y bajo número de remisiones completas, y cuando se logra es de corta duración. No obstante, existen discrepancias acerca de cuál terapéutica se debe elegir: medidas de sostén, tratamiento de quimioterapia intensiva o dosis modificadas.¹⁹

En este estudio no se aplicó la quimioterapia intensiva, por lo que en ninguno de los casos se obtuvo remisión completa, lo que constituye un propósito para el futuro, porque en la actualidad se registran resultados favorables con la aplicación de la terapia intensiva en el anciano. La decisión de aplicar tratamiento intensivo es evaluable en cada caso, según las condiciones generales del paciente más que por la edad, puesto que algunos afectados no pueden recibir quimioterapia por las condiciones físicas y biológicas en el momento del diagnóstico. La poca tolerancia al tratamiento ha demostrado que ocasiona muerte temprana o posterior a su aplicación.^{13,15,18}

La mayoría de las investigaciones han mostrado que para la aplicación del tratamiento es necesario tener en cuenta el estado físico del paciente al efectuar el diagnóstico, el antecedente de otras enfermedades crónicas asociadas, que ocasionan más complicaciones e interfieren con la terapia citotóxica, así como la identificación de las anomalías citogenéticas y moleculares que pautan el pronóstico y la respuesta al tratamiento.^{1,3,16}

Respecto a lo anterior, la leucemia aguda no tratada tiene una evolución rápidamente fatal. La elevada mortalidad en este grupo de pacientes está relacionada con la progresión de la enfermedad y las complicaciones hemorrágicas e infecciosas asociadas a la etapa de tratamiento, ya sea ablativo o no. Investigaciones sobre el tema muestran que solo alrededor de 10 a 15 % de los adultos mayores de 60 años disfrutaban de una supervivencia prolongada sin recaídas, después del tratamiento consecutivo a la remisión.^{10,12,18}

En los últimos 20 años los cambios en cuanto a la sobrevida en este grupo de pacientes siguen siendo limitados, y para ancianos mayores de 70 años la sobrevida media es de 4 meses como consecuencia del fallo terapéutico, de la resistencia terapéutica y la progresión de la enfermedad.^{13,17} En la curva de supervivencia de la presente serie se observó que el número de pacientes tendía a ir disminuyendo a medida que aumentaban los días, sin diferencias para el sexo, con una sobrevida promedio muy acortada.

Se ha confirmado que la elevada mortalidad a causa de la terapéutica limita la aplicación de una terapia intensiva; en cambio, en otros estudios se notifica que la quimioterapia intensiva incrementa la supervivencia, por lo que se debe enfrentar este problema para poder garantizar mejores resultados futuros.^{12,18}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz González P, Carballo Espinosa RR, Valdivia Domínguez A, Massip Nicot J, García Higuera LR. Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en el adulto mayor. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2011; 27(1): 83-90.
2. Estey EH. How I treat older patients with AML. *Blood.* 2000; 96(5): 1670-3.
3. Watt CD, Bagg A. Molecular diagnosis of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010; 10(8): 993-1012.
4. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. *Haematologica.* 2008; 93(4): 594-600.
5. Löwenberg B, Beck J, Graux C, van Putten W, Schouten HC, Verdonck LF, et al. Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood.* 2010; 115(13): 2586-91.
6. Colovic M, Colovic N, Radojkovic M, Stanisavljevic D, Kraguljac N, Jankovic G. Induction chemotherapy versus palliative treatment for acute myeloid leukemia in a consecutive cohort of elderly patients. *Annals of hematology.* 2012; 91(9):1363-70.
7. Sandes AF, da Costa Ribeiro JC, Barroso RS, Silva MR, Chauffaille ML. Improving the outcomes of elderly patients with acute myeloid leukemia in a Brazilian University Hospital. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66(8): 1335-9.
8. Pérez Bazán LM. Valoración geriátrica como predictor de mortalidad en ancianos con insuficiencia cardíaca descompensada. Bachelor [tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2011. p. 48 [citado 12 May 2014]. Disponible en: <http://www.recercat.cat/bitstream/handle/2072/179765/TR-PerezBazan.pdf?sequence=1>

9. De Luca D, Vaglio Giors G, Torre AC, Enz P, Rodríguez Chiappetta MF, Galimberti RL. Leucemia cutis. *Dermatología Argentina*. 2011; 17(2): 123-127.
10. Schiller GJ, O'Brien SM, Pigneux A, Deangelo DJ, Vey N, Kell J, et al. Single-agent laromustine, a novel alkylating agent, has significant activity in older patients with previously untreated poor-risk acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(5): 815-21.
11. Kantarjian HM, Erba HP, Claxton D, Arellano M, Lyons RM, Kovascovics T, et al. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *J Clin Oncol*. 2010; 28(4): 549-55.
12. Pollyea DA, Kohrt HE, Medeiros BC. Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review. *British journal of haematology*. 2011; 152(5): 524-42.
13. Peyrade F, Gastaud L, Ré D, Pacquelet-Cheli S, Thyss A. Treatment decisions for elderly patients with haematological malignancies: a dilemma. *The lancet oncology*. 2012; 13(8):344-52.
14. Ofrañ Y, Rowe JM. Induction and postremission strategies in acute myeloid leukemia: what is new? *Current Opin Hematol*. 2011; 18(2): 83-8.
15. Yee KW, Keating A. Older patients with acute myeloid leukemia. Expert review of hematology. 2010; 3(6):755-74.
16. Extermann M, Wedding U. Comorbidity and geriatric assessment for older patients with hematologic malignancies: A review of the evidence. *Journal of Geriatric Oncology*. 2012; 3(1):49-57.
17. Payandeh M, Aeinfar M. Treating the elderly patient with acute myelogenous leukemia. *Journal of Hematological Malignancies*. 2012; 2(4): 22.
18. Lagadinou DE, Zoumbos C N, Spyridonidis A. Challenges in Treating Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Oncology*. 2010; (2010): 11.
19. Larson RA. Treatment of acute myeloid leukemia in older adults. *Up to Date*. 2012; 18.

Recibido: 16 de septiembre de 2014.

Aprobado: 17 de marzo de 2015.

Lidia Clara Suárez Beyrías. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: lidia@hospclin.scu.sld.cu