

Sobrevida en leucemias en pacientes mayores de 60 años. Cienfuegos 1989-1993**Maritza Cabrera, M.D.¹, Alfredo Espinosa, M.D.², Luciano Nuñez, M.D.³****RESUMEN**

Se realiza un estudio desde enero, 1989 a diciembre, 1993, en 50 pacientes con diagnóstico de leucemias agudas y crónicas, con edades comprendidas entre 60 y 89 años en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos. Se hace una descripción según edad y sexo con predominio del sexo masculino y mayor número de pacientes entre 60 y 69 años; el análisis según las variantes morfológicas permitió conocer que la mayor frecuencia la tuvo la leucemia linfocítica crónica (46%). Se determinó la calidad de vida a través del índice de Karnofsky al inicio de la enfermedad donde las formas agudas ubicaron sus pacientes en las escalas de peor rendimiento, mientras que las crónicas en su mayoría se ubicaban en la escala de mejor puntuación con mayores probabilidades de supervivencia. La relación sobrevida con edad, sexo y color de la piel permitió conocer mejor probabilidad de sobrevida en el grupo de 60 a 69 años sin diferencias significativas entre sexo y raza. Los sangramientos, infecciones, la leucopenia y trombocitopenia se relacionaron con baja probabilidad de sobrevida. En relación con los esquemas de tratamiento empleados de acuerdo con las diferentes variantes morfológicas obtuvimos mejores resultados con la microdosis de citosar en las agudas y en las crónicas específicamente en la LMC con la variante mielosar-interferón. Como complicación más común se presentó la broncopneumonía (70%) y el hallazgo necrótico más frecuente fue la infiltración a vísceras (74%). La supervivencia global a los 4.5 años fue 11.3%.

Palabras claves: Leucemia. Sobrevida. Tratamiento.

La senectud como proceso caracterizado por pérdida progresiva de la capacidad de adaptación del individuo al ambiente expresado por la involución de órganos y sistemas conduce al aumento de nuevas entidades entre las que se señalan las hemopatías malignas; éstas en este grupo etáreo, revisitan características especiales tanto en su forma de presentación y evolución, como en sus respuestas a la terapéutica lo que ha originado una disyuntiva: "tratar o no tratar la leucemia en ancianos"¹⁻³.

Sin embargo, en los últimos años la aparición de nuevos medicamentos, la posibilidad de combinación con inmunomoduladores entre otros fármacos, ha hecho posible modificar estos conceptos, logrando mayor número de remisiones y mejora en la

sobrevida⁴⁻⁶.

Algunos autores señalan la edad como factor de mal pronóstico, pero esto se asocia por lo general a prolongación de la fase de mielosupresión con graves sepsis sobreañadidas lo que ensombrece el pronóstico, ocurriendo esto con mayor frecuencia en las variantes agudas. Sin embargo, las variantes crónicas independientemente de la edad, tienen otra forma de evolución y respuesta a la terapéutica y así es el caso de la leucemia linfocítica crónica donde existen pacientes que llegan a vivir entre 10 y 15 años después del diagnóstico sin aparentes molestias, aunque se describe una pequeña cantidad de casos que fallecen poco después de diagnosticarla⁷.

Existen múltiples referencias en cuanto a la terapéutica adecuada y lo

variable de la respuesta. En los últimos años han aparecido en la literatura comunicaciones sobre el uso de dosis bajas de citosar en el tratamiento de la leucemia aguda no linfoblástica del anciano. Este método se ha utilizado con alentadores resultados. Otros esquemas donde se combinan medicamentos tales como vincristina, prednisona, ciclofosfamida y antraciclinas con poco efecto cardiotoxico se han relacionado con mayores índices de remisión y elevación de la calidad de vida en leucémicos de la tercera edad^{6,7}.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 50 pacientes mayores de 60 años con el diagnóstico de leucemia incluyendo agudas y crónicas así: 4 leucosis linfoblástica aguda, 10 leucosis mielocítica crónica, 13 leucosis aguda no linfoblástica y 23 leucosis linfocítica crónica. Se revisaron sus historias clínicas seleccionando las siguientes variables: edad, sexo, color de la

1. Profesora Asistente, Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cuba.
2. Profesor Titular, Medicina Interna, Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cuba. e-mail espinosa@perla.inf.cu
3. Especialista en medicina interna, Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cuba.

piel, variante morfológica de leucemia, fecha de diagnóstico, fecha de fallecimiento, parámetros clínicos humorales entre los que se señalan hemoglobina, conteo de leucocitos, conteo de plaquetas fundamentalmente en el momento del diagnóstico, así como, hallazgos de autopsia en los pacientes fallecidos. Se incluyó además evaluación de calidad de vida y validismo (en el adulto mayor el nivel funcional es la medida más importante de salud. El "validismo" refleja la capacidad de autonomía e independencia del anciano en las esferas física, psíquica y social, para realizar las actividades de la vida diaria) aplicando para esto el índice de Karnosky, terapéutica específica empleada y los resultados obtenidos con cada esquema.

Para la estimación de la supervivencia se utilizó el método del producto límite de Kaplan y Meir y para el análisis de significancia estadística las pruebas no paramétricas índice de Welcoxon y de Mantel Haenszel.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó el estudio en una serie de 50 pacientes con diagnóstico de leucemias agudas y crónicas, resultando el sexo masculino el más afectado con 31 enfermos, sin demostrarse la influencia de este sobre la evolución. El grupo etáreo donde se encontró la mayor frecuencia fue el que incluyó a pacientes entre 60 y 69 años; al analizar la distribución por variantes morfológicas se encontró que 23 enfermos padecían leucosis linfoide crónica, 13 leucosis aguda no linfoblásticas, 10 leucosis mieloide crónica y sólo 4 leucosis linfoblásticas agudas.

Esta discusión permitió conocer cómo predominó la leucemia linfoide crónica en la presente serie, la cual aparece representando en el mundo occidental un tercio del total de todos los casos con hemopatías malignas con una evolución más estable y una mayor sobrevida^{8,9} seguida de las agudas no linfoblásticas, las que a pesar de tener

mayor predilección por individuos jóvenes es frecuente en pacientes mayores de 60 años.

Son múltiples los factores que se relacionan con la evolución de la leucemia en el anciano y así es el caso del validismo, que se midió a través del índice de Karnosky que permitió conocer cómo en el peor validismo (escala 0-40) el mayor número de casos que aparecen incluidos corresponden a pacientes con leucemia aguda no linfoblástica y en la escala de mejor validismo (80-100) predominaron los enfermos con variantes crónicas, lo que demuestra la gravedad y agresividad de las formas agudas. Al relacionar validismo con sobrevida coincide lo antes planteado: con mayor frecuencia de complicaciones mala evolución en aquellos con peor validismo.

La leucemia del anciano es una entidad por lo general grave y de curso fatal donde la edad mayor resulta factor de mal pronóstico, bien por la posibilidad de mielodisplasia precedente, mayor probabilidad de enfermedades concomitantes, disminución de la posibilidad de recuperación de hematopoyesis normal y menor tolerancia a las complicaciones citotóxicas^{11,12}, aspectos estos que coinciden con los resultados por nosotros obtenidos al relacionar supervivencia con diferentes grupos etáreos y variantes morfológicas.

Al diagnóstico el grupo de 60 a 69 años tenía una posibilidad de sobrevivir de 54.1% descendiendo a 21.4% al cuarto año; sin embargo, en el grupo de 80 a 89 años en el primer intervalo (6 meses) este era de 20% resultando nula al año del diagnóstico, y en el caso del comportamiento de acuerdo con las variantes morfológicas, los resultados fueron bien diferentes para las variantes agudas y crónicas; para las agudas linfoblásticas al transcurrir los 3 primeros meses la probabilidad de sobrevivir era de 50% y para las no linfoblásticas era de 30.8%; sin embargo, a los 9 meses (tercer intervalo) ya no existía probabilidad de sobrevida para ambas varian-

tes (Cuadro 1). Las crónicas en la variedad mieloide crónica a los 4 años de diagnóstico era 10% y la linfoide crónica 29.7% demostrándose una ligera mejor sobrevida para la linfoide crónica donde muchos pacientes mantienen buena salud durante 10 años o más aunque otros mueren más tempranamente; así es el caso de alguno de los enfermos con menor sobrevida asociada con transformación prolinfocítica y síndrome de Richter (Cuadros 2, 3).

Al tener en cuenta parámetros clínicos y humorales tanto al diagnóstico como evolutivamente y al analizar los mismos se pudo comprobar la sepsis precoz, los severos sangramientos asociados con trombocitopenia severa, coagulopatía de consumo y a la presencia de anticoagulantes circulantes, la hiperleucocitosis como índice de gran masa tumoral y menos índice de remisión la leucopenia como factor de riesgo para sepsis y la anemia, todos ellos conduciendo a un manejo difícil de la quimioterapia con imposibilidad de sobrevivir al año del diagnóstico.

La elección de la terapéutica es un aspecto controvertido durante años por lo difícil de seleccionar la menos dañina, la más tolerable, llevando a muchos a cuestionar la eficacia de la misma. Sin embargo, en los últimos años se han introducido nuevos esquemas terapéuticos que incluyen antraciclinas con poco efecto cardiotoxico asociadas con esteroides, alcaloides de la vinca, otros como la microdosis de citosar, el interferón unidos a la terapéutica de sostén han permitido obtener mejores resultados¹¹⁻¹³.

En la leucemia aguda linfoblástica se usa fundamentalmente los esquemas que combinaban ciclofosfamida, vincristina y prednisona con resultados poco alentadores; no así en las agudas no linfoblásticas donde la microdosis de citosar permitió obtener remisión parcial en 5 de los 9 enfermos tratados; el interferón en la mieloide crónica se asoció con estabilización clínica y humoral y retardo en la aparición

Cuadro 1
Supervivencia para las leucemias agudas.
Hospital Clínico Quirúrgico "Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos 1989-1993

Tipo de leucemia	Intervalo cada 3 meses	Fallecidos	Expuestos	Super KM	Error estándar
LLA	0	0	0	1.0000	0.0000
	1	2	4	0.5000	0.2500
	2	1	2	0.2500	0.2165
	3	1	1	0.0000	0.0000
LANL	0	0	0	1.0000	0.0000
	1	9	13	0.3077	0.1280
	2	2	4	0.1538	0.1001
	3	2	2	0.0000	0.0000

Fuente: Expedientes clínicos. Parámetros estadísticos. Supervivencia Kaplan-Meier.

Cuadro 2
Supervivencia para las leucemias crónicas.
Hospital Clínico Quirúrgico "Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos 1989-1993

Tipo de leucemia	Intervalo cada 3 meses	Fallecidos	Expuestos	Sup. KM	Error estándar
LMC	0	0	0	1.0000	0.0000
	1	2	10	0.8000	0.1265
	2	1	8	0.7000	0.1449
	3	1	7	0.6000	0.1549
	4	1	6	0.5000	0.1581
	5	1	5	0.4000	0.1549
	6	1	4	0.3000	0.1449
	11	1	3	0.2000	0.1265
	16	1	2	0.1000	0.0940
	0	0	0	1.0000	0.0000
LLC	1	1	23	0.9565	0.0425
	2	5	22	0.7391	0.0916
	3	2	17	0.6522	0.0933
	4	2	15	0.5652	0.1034
	9	1	10	0.5087	0.1074
	10	1	8	0.4451	0.1112
	14	1	6	0.3709	0.1148
	15	1	5	0.2967	0.1133
	17	1	3	0.1978	0.1106

Fuente: Expediente clínicos. Parámetros estadísticos. Supervivencia Kaplan-Meier.

Cuadro 3
Supervivencia global de 6 meses.
Hospital Clínico Quirúrgico "Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos 1989-1993

Intervalo N°	Fallecidos	Expuestos	Super KM	Error estándar
0	0	0	1.0000	0.0000
1	23	50	0.5400	0.0705
2	9	27	0.3600	0.0679
3	2	18	0.3200	0.0660
5	2	13	0.2708	0.0644
6	1	9	0.2407	0.0638
7	1	8	0.2106	0.0626
8	2	7	0.1504	0.0574
9	1	4	0.1128	0.0540

Fuente: Expedientes clínicos. Parámetros estadísticos. Supervivencia Kaplan-Meier.

de la crisis blástica; la combinación clorambuciloprednisona en la leucosis linfoide crónica para mejoramiento de la calidad de vida y prolongadas remisiones, lo que permite inferir lo justo de tratar la leucemia del anciano, pero previamente realizando una adecuada valoración de sus funciones vitales, lo que a su vez permite disminuir la elevada frecuencia de complicaciones que muchas veces dominan el cuadro clínico y entorpecen el manejo. Resultaron los más comúnmente encontrados en la presente investigación la sepsis fundamentalmente respiratoria, las complicaciones hemorrágicas y la infiltración a órganos y sistemas.

Cuando se analiza la sobrevida por leucemia en el grupo de 50 años y más, muchos autores coinciden en afirmar que a los 5 años ésta es inferior a 30% y así lo relacionan con factores inherentes a la senescencia inmunológica, a la diversidad de respuesta a la terapéutica y a las complicaciones. Cuando se evalúa lo encontrado en la presente serie, la probabilidad de supervivencia es 11.2% a los 4.5 años lo que confirma lo planteado acerca de la evolución tórpida y curso grave y muchas veces fatal de las neoplasias hematológicas en ancianos.

SUMMARY

Fifty patients, 60 to 89 years old, with the diagnosis of acute and chronic leukemias were studied in the Teaching Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", in Cienfuegos, Cuba, from 1989 to 1993. It was found a predominance of males, 60-69 years old patients, and those with the diagnosis of chronic lymphoid leukemia. Quality of life, according to Karnofsky index, showed acute leukemias in the worst places and those chronic

in a better ones. Survivorship was better for the 60-69 years old group, without differences between sexes. Bleedings and infections, leukopenia and trombocytopenia were related to the lowest survival probability. The most common complication was bronchopneumonia (70%), and the visceral leukemic infiltration was the most frequent necropsy finding. The global surviving was 11.28 in 4.5 years.

REFERENCIAS

1. Brucklehurt JC. *Tratado de clínica geriátrica y gerontología*. Madrid; Espaxs, 1975. Pp. 3-4.
2. Carrasco MR. La problemática del anciano. *Act Gerontogeriat* 1982; 1: 79-97.
3. Cabrera M. Algunas afecciones hematológicas en el anciano. *En Temas de gerontogeriatría*. Espinosa A, Romero AJ (eds.). Cienfuegos; Editorial Finlay, 1990. Pp. 175-84.
4. Keating MJ. Leucemias crónicas. *En Cecil Tratado de medicina interna*. Wyngaarden JB, Smith HJr, Bennett JC (eds.). 19ª ed. México; Interamericana McGraw-Hill, 1994. Pp. 1086-97.
5. Kartajian M, Keating MJ, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis: analysis of 242 patients. *Am J Med* 1987; 83: 445-54.
6. Gale RP, Foun KA. Leucemia linfoide crónica: avances recientes en biología y tratamiento. *Rev Cubana Med* 1988; 27: 104-53.
7. Chen PH, Kud CY. Primary mielodysplastic syndrome an analysis of 56 pacientes. *Chang Keng Hsuch* 1992; 15: 121-27.
8. Fohuda T, Marino S, Tamara K. Clinical analysis of 10 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Rinsho Ketsucki* 1992; 33: 1017-24.
9. Bock R, Jonge M, Korthout M, et al. Hypoplastic acute leukemia: description of 8 cases and search for hematopoietic inhibiting activity. *Am Haematol* 1992; 65: 247-52.
10. Florentino E. The efficacy of immunoglobulins at high dose in a case of thrombocytopenia with an immune pathogenesis in choronic lymphocytic leukemia. *Clin Term* 1992; 140: 17-23.
11. Hellstrons E. Therapeutic effects of low dose cytosine arabinoside, α -Interferon, 1 α -hydroxyvitamin D3 and retinoic acid in acute leukemia and mielodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 1988; 40: 449-59.
12. Hinnish Leukemia Group. Long term survival in acute lymphoblastic leukemia in adults: prospective study of 51 patients. *J Haematol* 1992; 22: 75-82.
13. Hoelzer D. Therapy and prognostic facor in adults acute lymphoblastic leukemia baillires. *Clin Haematol* 1994; 7: 229-315.
14. Muñoz J. Uso de antimicrobianos en las infecciones en el paciente con neutropenia severa: revisión bibliográfica. *Acta Med* 1990; 4: 371-90.
15. Corral L. Estudio molecular de la leucemia mioide crónica. *Rev Cubana Hamatol Inmunol Hemoter* 1990; 6: 356-63.