

1227  
201.66

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO  
Facultad de Medicina



División de Estudios de Postgrado  
I. S. S. S. T. E.  
Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos"

LEUCEMIA AGUDA. PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
P r e s e n t a

*Asesor*

DR. PEDRO HERNAN URIBE GARCIA

Asesor:

Titular

Dr. Daniel Somuano Bervera

Dr. Enrique Rondon Martinez

*[Signature]*



México, D. F.

1986

TESIS CON  
CALA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## CONTENIDO.

I. Historia y Definición.

II. Clasificación.

- A). Morfología.
- B). Histoquímica.
- C). Marcadores de superficie.
- D). Marcadores citoplásmicos.
- E). Cambios cromosómicos.

III. Frecuencia.

IV. Etiología.

- A). Factores hereditarios.
- B). Enfermedades hemáticas predisponentes.
- C). Radiación.
- D). Químicos.
- E). Virus.

V. Fisiopatología.

VI. Manifestaciones clínicas.

- A). Anemia.
- B). Hemorragia.
- C). Infección.
- D). Infiltración.

VII. Manifestaciones de laboratorio.

VIII. Diagnóstico diferencial.

IX. Tratamiento.

X. Evolución y Complicaciones.

- A). Efectos metabólicos.
- B). Infiltración.
- C). Infección.
- D). Hemorragia.
- E). Leucemias hiperleucocíticas.
- F). Nefropatía por ácido úrico.
- G). Leucemia meníngea.

XI. Pronóstico.

XII. Objetivos.

XIII. Material y Método.

XIV. Resultados.

XV. Conclusiones.

XVI. Bibliografía.

fué definida como una entidad separada en 1889 por Epstein; más tarde fueron descritas las características morfológicas al preparar tinciones policromáticas que hicieron posible el estudio de las células sanguíneas.

El término de leucemia aguda no fué descriptivo de la enfermedad en el siglo XIX sino hasta el actual.

El término agudo no se refiere en este tipo de leucemia necesariamente a la duración de la enfermedad, se ha usado únicamente para diferenciar el tipo celular. En ocasiones los pacientes con LLA cursan con largos períodos de buena salud posteriores al tratamiento. Muchos pacientes con LLA tienen mejor pronóstico que algunos con leucemia granulocítica crónica.

Originalmente se nombró a la enfermedad como sangre blanca; posteriormente se nombró leucemia debido a la enorme acumulación de células blancas en un paciente con curso habitual de una leucemia granulocítica crónica vista por Virchow.

Muchos pacientes con leucemia crónica cursan con elevación importante en el control de células blancas, a diferencia de las formas de leucemia aguda que tienden a presentar conteos de células blancas normales o incluso bajos.

## II. Clasificación.

La leucemia aguda puede ser clasificada en 3 grandes categorías: en base a la microscopía de luz, con tinciones policromáticas, reacciones citoquímicas y microscopía electrónica combinada con citoquímica.

Estas tres categorías de leucemia aguda son: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena y leucemia indiferenciada. La leucemia linfoblástica aguda presenta células blásticas agran

nulares que no se tiñen con peroxidasa pero si con el ácido per-  
yódico de Schiff.

La leucemia mielógena, en sus blastos, puede contener grán-  
ulos y teñirse con peroxidasa. Esta puede contener cuerpos o bas-  
tones de Auer, inclusiones citoplasmáticas; estas estructuras  
no presentes en los linfoblastos. En casos raros las células -  
leucémicas no pueden ser clasificadas por las técnicas menciona-  
das, teniendo que ser referidas a otra categoría como la llama-  
da leucemia aguda indiferenciada.

La leuce-mia mielógena aguda se le ha nombrado en la literatu-  
ra reciente para ser más explícito, el término de leucemia agu-  
da no linfoblástica y poder englobar todas las variantes de ori-  
gen mielógeno.

En 1981 se estableció un grupo de trabajo Franco-Americano-  
Británico (FAB) para desarrollar criterios morfológicos adecua-  
dos para la clasificación de la leucemia mielógena, establecién-  
dose de la siguiente manera:

M1 a la leucemia mieloblástica sin maduración, que aproxima-  
damente según revisiones recientes, ocupa el 20%.

M2 a la leucemia mieloblástica con maduración, con una frecuen-  
cia actual aproximada del 30%.

M3 a la leucemia promielocítica, aproximadamente en el 8%.

M4 a la leucemia mielomonoblástica que se presenta en el 26%.

M5 a la leucemia monoblástica subdividida en 5a sin maduración  
y 5b con maduración, con el 10% de frecuencia.

M6 a la eritroleucemia con 4%.

Los cuerpos o bastones de Auer y las células de Pelzer-Huet  
son muy orientadores hacia una mielógena ya que se observa en -  
un 40 a 60% en los casos de leucemia mielógena, siendo más fre-

CLASIFICACION FAB DE LA LEUCEMIA MIELOBLASTICA.

CLASE FAB	NOMBRE COMUN	MORFOLOGIA	HISTOQUIMICA
M1	Leucemia mieloblástica sin diferenciación.	Predominan mieloblastos; nucleolos nítidos pocos gránulos.	MP+
M2	Leucemia mieloblástica con diferenciación.	Predominan mieloblastos y promielocitos; además maduración anormal.	MP+
M3	Leucemia promielocítica aguda.	Predominan promielocitos; hipergranular.	MP+
M4	Leucemia mielomonoblástica.	Maduración mielocítica y monocítica evidente; puede haber monocitosis periférica.	MP+ NSE+
M5	Leucemia monoblástica con diferenciación.	Predominan pronocitos; grandes núcleos cerebriformes.	NSE+
M5a	Leucemia monoblástica sin diferenciación.	Células blásticas completamente indiferenciadas.	NSE+
M6	Eritroleucemia.	Predominan eritroblastos megaloblastoides (mieloblastos) extraños, multinucleados; también presentes mieloblastos.	MP+ NSE+ (eritroblastos)

te en la variante M3 y menos frecuente en M4.

Generalmente las variantes monocíticas (M4 y M5) tienden a infiltrar tejidos, dando lugar a hipertrofia de encías, organomegalias, linfadenopatías y infiltrados leucéricos subcutáneos.

Con mayor frecuencia en el subtipo M5 se presentan recuentos blásticos circulantes muy elevados. En el subtipo M3 se presentan frecuentemente manifestaciones hemorrágicas, a consecuencia de coagulación intravascular diseminada.

En lo relativo a la leucemia de tipo indiferenciada, algunos autores mencionan se deben de clasificar como M0. Sin embargo, no se ha establecido si las de tipo indiferenciado responden al tratamiento como mielógenas o linfocíticas agudas.

En la actualidad, se dispone de una gran variedad de anticuerpos monoclonales que pueden ser dirigidos a los determinantes superficiales de las células mielógenas, de lo que se espera, permitan una clasificación de tipo inmunológico que pudiera, al igual que en la LLA, permitir crear categorías pronósticas y biológicas.

Se han hecho algunos estudios con ese fin, demostrándose una muy amplia heterogeneidad antigénica que ha complicado su estudio, teniendo que ser llevados a computadoras los resultados para permitir su clasificación.

Se ha permitido confirmar, mediante estos estudios inmunológicos, que es válida la clasificación M5a y M5b, así como M2 y M1 en diferenciados e indiferenciados.

Un anticuerpo monoclonal denominado glicoforina, ha permitido clasificar un subgrupo pequeño de leucemias agudas como eritroleucemias.

También el estudio de anticuerpos monoclonales, ha permitido detectar en leucemia indiferenciada una doble población, por de-

SUBCLASIFICACION INMUNITARIA DE LA LEUCEMIA LINFO  
BLASTICA AGUDA.

	COMUN	CEL T	CEL B	NO CLASIFICADA
FRECUENCIA (%)	65	15-20	5	10-15
MARCADORES DE SUP.				
Ia	+	-1	+	+ -
HTL	-	+	-	-
ROSETA-E	-	+	-	-
CALLA	+	-	-	-
sIg	-	-	+	-
cIg	+2	-	-	-

1. Tan sólo células T activadas expresan Ia.
2. Veinte a treinta de los casos de leucemia linfoblástica aguda común se caracterizan además por cIg (llamada "célula pre-B").

tectarse ambos tipos de marcadores de superficie.

En el caso de la LLA, la FAB ha clasificado en tres categorías L1 siendo éste el más frecuente; encontrándose en esta categoría a los linfoblastos teñidos con Wright que tiene cromatina nuclear lisa y monogénea, con nucleolos indistintos y un pequeño borde de citoplasma teñido de azul claro;

L2 es una variante de la leucemia linfóide que tiene características de indiferenciada con algunas variantes linfóides, y L3 se caracteriza por citoplasma basófilo intenso y vacuolas citoplásmicas prominentes, semeja al linfoma de Burkitt.

La mayor parte de los linfoblastos de tipo L1 y L2 son reactivos al ácido perióxico de Schiff y nunca reaccionan con mieloperoxidasa.

En cuanto al estudio con marcadores de superficie, en la leucemia linfoblástica, se han relacionado aspectos favorables con esta clasificación desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.

Se ha encontrado un antígeno en la mayoría de los casos de -- leucemia linfoblástica aguda, llamado antígeno de leucemia linfoblástica común o CALLA (en inglés); también ha sido encontrado con otras células malignas como Linfoma de Burkitt.

La leucemia linfoblástica aguda de la célula T, es la única con representación clínica característica y se manifiesta en jóvenes varones con elevación de glóbulos blancos y una masa medular; detectándose con el uso de anticuerpos de híbrido monoclonal. Otros marcadores se muestran en la tabla.

Existen marcadores citoplasmáticos de tipo enzimas y ectoenzimas que definen la heterogeneidad de la LLA. Estas características distintivas, pueden ser útiles en la clínica.

Un inhibidor de desaminasa de adenosina, desóxico formisina,

ha inducido remisión de LLA de células T. Otro caso, es el de la actividad de transferasa desoxinucleotidil terminal que proporciona una excelente diferenciación entre LLA y LMA, por encontrarse en un 95% de casos de LLA y no en LMA.

Los cambios cromosómicos también han permitido clasificar, de alguna manera, a las leucemias.

En cerca del 50% de los pacientes con leucemias mielógena aguda, se descubre una anomalía cromosómica clonal en células de la médula ósea. La ganancia de un cromosoma 8 y pérdida de otro 7, son los cambios más frecuentes.

Se ha comprobado una translocación consistente en cerca del 15% de sujetos aneuploides con leucemia mielógena aguda (M2), afectando los brazos largos de los cromosomas 8 y 21, y a menudo coincide con la pérdida del cromosoma sexual. Se asocia estrechamente leucemia promielocítica aguda, con una translocación en los cromosomas 15 y 17. Con frecuencia los pacientes a exposición a agentes mutágenos con LLA y LMA, presentan cariotipos anormales y frecuentemente pérdida de un cromosoma del tipo B.

Cerca del 50% de los pacientes con LLA presentan un cariotipo anormal y el número de cromosomas modales, es mucho más alto que en la LMA. También pueden distinguirse dos subgrupos de pacientes: los que presentan un cromosoma Ph y aquellos con LLA de célula B. Es posible que la LA Ph+ es una expresión variable de la LMA o si es un proceso diferente, frecuente en la LMC.

### III. Frecuencia.

Las leucemias agudas se consideran en general relativamente comunes. La incidencia en Norteamérica y Europa se calcula en 3.5 casos por 100,000 habitantes por año.

Esta frecuencia es comparable a la del cáncer de esófago y melanoma maligno. Ocupa el lugar número 20 como causa de muerte de

todos los cánceres en todas las edades. Es la más común de las enfermedades malignas en los niños.

La frecuencia de LLA aumenta rápidamente después del nacimiento y alcanza un máximo antes de los 5 años de edad, disminuye posteriormente. La frecuencia máxima antes de 5 años es de 50 por millón anual, cae a 20 o menos hacia los 8 años, y en la pubertad, disminuye hasta cerca de 10 por millón. Hasta los 65 años de edad permanece la frecuencia de 10 por millón y entonces se eleva de nuevo a 15 por millón a la edad de 75 años.

La LMA permanece constante desde el nacimiento en cerca de 10 por millón. Aumenta ligeramente al final de la adolescencia y permanece casi constante en 15 por millón hasta los 55 años de edad, para aumentar hasta 50 por millón a los 75 años.

La frecuencia global en hombres comparado con mujeres es de 1.3:1. Aproximadamente el 80% de los niños padecen el tipo linfógeno, mientras que en los adultos, el 80% presenta subtipos mielógenos.

#### IV. Etiología.

La causa de la leucemia humana es desconocida. Es muy probable que no exista un simple factor etiológico y que existan múltiples influencias que operan en la producción de la enfermedad.

En más ocasiones, la leucemia resulta de concatenación de factores susceptibles, químicos o físicos, que lesionan los cromosomas; aparte de la incorporación de la información genética y del origen viral, dentro de tejido susceptible.

##### A) Factores hereditarios.

Es muy sugestiva una influencia hereditaria en la leucemia, observado por alto riesgo en algunas familias y en relación a algunos síndromes.

Existe una prueba de la predisposición genética de la leucemia en el caso de los gemelos idénticos; si uno de una serie de

ANOMALIAS DEL CARIOTIPO EN LA L.A. MIELOGENA.

Anomalías cromosómicas.	Frecuencia aproximada (4).	Asociación.
t8; 21	7-15	Subtipo M2; fosfatasa alcalina leucocitaria baja; buen pronóstico.
T15; 17	baja	Subtipo M3
11q	baja	Subtipos M4 y M5.
-5, 5q-, -7, 7q-	22	Exposición previa a una toxina; más frecuente en los subtipos M1 y M2.
+8	17	
inv (3)	rara	Leucemia megacariocítica.
T4; 11	rara	Pacientes más jóvenes; facetas linfoides-monocitoides; leucocitosis; mal pronóstico.
inv (16)	6	Subtipo M4; eosinófilos medulares anómalos; pronóstico favorable.
t6; 9	rara	Eosinofilia medular.

t= translocación.

inv= inversión.

una serie de gemelos idénticos presenta leucemia antes de los 6 años de edad, el riesgo de presentar leucemia el otro gemelo es del 20%. En ocasiones se ha detectado leucemia en el segundo gemelo pocos meses después del primero. Puede ser una concordante precigótica común, lesión intrauterina o metástasis hemáticas de un gemelo a otro. En el caso de hermanos, el riesgo de padecer leucemia se incrementa de 2 a 4 veces que en la población general.

Con la presencia de algunas anomalías cromosómicas de tipo constitucional o adquirido, es mayor el riesgo de leucemia.

Algunos trastornos cromosómicos de tipo autosómico recesivo como el Síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la Ataxia telangiectasia, son ejemplos de síndromes innatos de inmunodeficiencia que predisponen a displasias linforeticulares, como la LLA.

En el síndrome de Down se ha detectado un incremento de 10 a 20 veces el riesgo de leucemia durante los primeros 10 años de vida. La neurofibromatosis constituye un ejemplo de una predisposición genética a la leucemia en la infancia.

B) Enfermedades hematológicas que predisponen a la leucemia.

Algunas enfermedades hematológicas adquiridas durante la vida tienen una marcada tendencia a terminar en leucemia aguda. En ocasiones pueden aparecer como coincidencia, otras veces se ha relatado en relación al tratamiento y otras por predeterminación intrínseca de la enfermedad.

Existe una frecuencia alta de leucemia aguda en relación a la leucemia granulocítica crónica. Cerca del 70% de los pacientes pueden desarrollarla. También pueden terminar en leucemia aguda la metaplasia mielóide agnoscénica, la trombocitopenia primaria y la policitemia vera aunque en mucho menor grado que la LMC. El tratamiento con Clorambucil de la Policitemia vera in--

FACTORES ASOCIADOS CON EL INCREMENTO EN LA  
FRECUENCIA DE LA LEUCEMIA AGUDA.

	TIPO DE LA.
1. Condiciones genéticas	
Gemelos idénticos con leucemia	LMA, LLA
Gemelos no idénticos con leucemia	LMA, LLA
Síndrome de Down	LMA, LLA
Síndrome de Bloom	LMA
Anemia de Fanconi	LMA
Ataxia Telangiectásica	LLA
Síndrome de Klinefelter	LMA
Osteogénesis imperfecta	LLA
Síndrome de Wiskott-Aldrich	LMA
2. Enfermedades adquiridas previamente	
Leucemia mielocítica crónica	LMA, LLA
Mielofibrosis	LMA
Policitemia vera	LMA
Trombocitopenia primaria	LMA
Hemoglobinuria paroxística nocturna	LMA
Síndromes Mielodisplásicos (preleucemia)	LMA
Anemia Sideroblástica refractaria idiopática	LMA
Mieloma múltiple	LMA
Enfermedad de Hodgkin	LMA
Carcinoma de ovario y mama	LMA
3. Exposiciones	
Radiaciones	LMA, LLA
Benceno (exposición crónica)	LMA
Agentes alquilantes (quimioterápicos)	LMA
Clorambucol	LMA

crementa las posibilidades de presentarla. Los síndromes denominados mielodisplásicos, terminan en leucemia aguda cerca de la mitad de los casos, y por lo tanto, se han referido como preleucémicas.

La Hemoglobinuria paroxística nocturna ocasionalmente termina en leucemia. La leucemia aguda menos frecuente, está presente en LLC, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

#### C) Radiaciones.

Las radiaciones ionizantes han demostrado su potencial leucogénico tanto en animales como en el humano. Médicos o científicos expuestos a las radiaciones de uso o aplicaciones médicas a pacientes con espondilitis tratados con radioterapia, o personas expuestas en forma aguda a radiación, como en los ataques nucleares a Hiroshima y Nagasaki, tiene una incidencia alta de leucemia. Se desconoce el rango de exposición que produce la enfermedad, pero se tiene como evidente que dosis de 100 rad pueden producirla.

En sujetos que desarrollan leucemia posterior a la bomba atómica, desarrollaron ambos tipos de leucemia.

Se han demostrado cambios, posteriores a radiación en amplias zonas de superficie corporal, de tipo cromosómico, aunque también a nivel viral se han observado cambios; se desconoce si se predispone un cambio hacia virus oncogénicos.

#### D) Químicos.

La producción de leucemia en animales expuestos a ciertos químicos, ha sido bien demostrada y se ha asociado a diversos compuestos en la génesis de las leucemias.

El benzeno y los agentes alquilantes han sido bien estudiados y se ha documentado el papel en leucemia aguda.

Existen numerosos reportes acerca de trabajadores expuestos

al benceno, en los que se ha demostrado hipoplasia medular y algunas veces preleucemia. Se han encontrado cerca de 70% de pacientes con LMA y alguna veces eritroleucemia. En promedio, el tiempo de exposición ha sido de 5 años, aunque en algunos casos incluso durante un año.

También existen reportes acerca de la capacidad leucemógena del cloramfenicol y fenilbutazona.

La leucemia ha sido producida por agentes quimioterápicos en cancer. Los agentes alquilantes, solos o considerados con otras drogas antineoplásicas, se han encontrado involucrados en la --producción de leucemia aguda.

En pacientes que han recibido quimioterapia para la Psoriasis con metotrexate, se ha diagnosticado LMC.

Se cree que estos agentes producen inmunosupresión importante y reducen la resistencia inmunológica a las neoplasias.

#### E) Virus.

La etiología viral en leucemia ha sido documentada en animales; en gatos, perros y simios, por ejemplo, se ha encontrado que son causados por virus RNA, que son capaces de infectar por las partículas C virales. Estos son capaces de formar DNA en copia a secuencias RNA por medio de una enzima endógena RNA-directa DNA polimerasa. La transcriptasa mencionada ha sido el sustrato de los virus tipo C leucemógenos. Gross demostró la presencia de partículas virales tipo C en linfosarcoma.

Este tipo de virus RNA de transmisión horizontal (retrovirus), son capaces de inducir leucemia aguda, y estudios recientes han demostrado que la formación de virus recombinantes, puede ser un fenómeno general necesario para la transformación por retrovirus.

## V. Fisiopatología.

Hasta la fecha se desconoce la base molecular de la transformación leucémica en el hombre. Los estudios de la célula de la médula ósea mediante de cultivos de tejidos, han ayudado a dilucidar el origen y patogenia de la leucemia aguda. El principal defecto en la leucemia aguda al parecer, es una proliferación de células precursoras tempranas que han perdido su capacidad de diferenciación en relación a estímulos hormonales e interacciones celulares. Esta falta de regulación probablemente se deba a anomalía en el progenitor.

Puede presentarse alguna aberración leucémica en cualquier momento de los progenitores mieloides ( CFU-S ) o linfoides. Diversos estudios con cromosomas y deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, muestran que la LMA es heterógena. En algunos pacientes aparece en la unidad S formadora de colonias eritrocítica y granulocítica, en otros casos se debe a participación de la unidad C formadora, produciendo alteraciones en la línea granulocítica o macrófaga. En el caso de la LLA se encuentra superpuesta en las células hematopoyéticas, producto de la línea S, ya que existen progenitores mieloides en la LLA que no contienen marcadores cromosómicos de los linfoblastos.

Estos mismos estudios con cromosomas y deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, prueban el origen unicelular o monoclonal de las leucemias mielógenas y linfoblásticas, identificándose alteraciones cromosómicas hasta en 50% de las células de pacientes no tratados con LLA y LMA.

También la desaparición de estas alteraciones en la remisión y presencia nuevamente en la recaída, apoyan este origen clonal.

Sin embargo, en casos raros se ha encontrado que un paciente leucémico que recibe tejido medular de su hermano sano histocompatible, desarrolla en el tejido transplantado leucemia, lo que

orienta a que existan factores no identificados leucemógenos en los huéspedes susceptibles.

#### VI. Manifestaciones clínicas.

En la leucemia aguda, las manifestaciones clínicas se encuentran en relación a la disminución de células normales de la médula ósea. En otros casos las manifestaciones son causadas por infiltración leucémica a otros órganos.

Las manifestaciones sistémicas más comunes y que permanecen constantes son: fatiga, debilidad, mialgias, fiebre y pérdida de peso; ninguno específico,

**Anemia.** La astenia, palidez, cefalea, disnea, angor, edema e insuficiencia cardíaca, pueden indicar anemia debida a pérdida de la eritropoyesis medular o por pérdidas hemáticas. Se ha presentado ocasionalmente hemólisis por autoanticuerpos.

**Hemorragia.** Generalmente debida a trombocitopenia y se manifiesta por petequias, equimosis, gingivorragias, metrorragia, melena, hematuria, hematemesis, pérdida excesiva después de extracciones, hemorragia cerebral subaracnoidea y retiniana. Generalmente la hemorragia se hace manifiesta con cuentas plaquetarias menores de 20 mil. En ocasiones puede haber hemorragia cerebral debida a leucostasis en leucemia mielógena en donde la cuenta de leucocitos se encuentra en más de 100,000.

En la leucemia promielocítica existen gránulos en el blasto con capacidad de tromboplastica o fibrinolisis que originan coagulación intravascular diseminada o fibrinólisis, produciendo graves hemorragias difíciles de contener.

También, en algunos casos se ha encontrado de hipofibrinogenemia, reducción de factores V y VII.

**Infección.** La infección es frecuentemente encontrada al momento del diagnóstico y sus manifestaciones, motivan la consul-

FRECUENCIA APROXIMADA DE INFILTRACION ORGANICA  
EN LA LEUCEMIA AGUDA.

ORGANO	Linfoblástica		Mieloblástica	
	%examen inicial	%au- topsia	%examen. inicial	%au - topsia
Ganglios linfáticos	80	90	100	50
Hígado	75	90	40	90
Bazo	70	90	35	90
Hueso y articulaciones	11	15	2	5
Pulmón	5	50	5	50
Corazón	2	35	2	35
Riñones	30	30	20	30
Gastrointestinal	5	10	-	10
Sistema Nervioso Central	4	75	1	27
Piel	1	-	3	10
Mediastino	2	-	1	-

ta inicial. Generalmente se debe a infecciones bacterianas inicialmente, aunque se han encontrado hongos, virus, protozoarios. Las más frecuentes infecciones son a nivel del tracto respiratorio y urinario y manifestándose como abscesos en diferentes sitios. Se atribuyen a granulocitopenia incrementándose el riesgo con cuentas menores a 1500 neutrófilos. Siempre debe de buscarse exhaustivamente la fuente infecciosa en cualquier caso de fiebre y a que extremadamente rara la fiebre leucémica.

Infiltración leucémica. El crecimiento de ganglios linfáticos, hígado o bazo, ocurren muy comunmente en leucemia aguda.

Varía esta infiltración con el tipo de leucemia a los órganos afectados.

El crecimiento de órganos no siempre es debido a infiltración leucémica, por ejemplo, el crecimiento renal y esplénico, ha demostrado una arquitectura normal, probablemente por aumento de la actividad metabólica en presencia de tejido leucémico en la economía. Se han encontrado masas extranodales en tejido subcutáneo, hueso, órbitas, mamas y testículo.

Los mieloblastos leucémicos en tejidos blandos semejan frecuentemente células linfoides cuando se estudian con tinciones de hematoxilina y eosina, pudiendo, si no se tiene cuidado confundirse con linfoma o carcinoma anaplásico. La leucemia meníngea se presenta en menos del 2% de los pacientes al momento del diagnóstico y puede presentarse frecuentemente en ausencia de terapia específica para SNC hasta en un 70% de los pacientes con LLA y con mucho menos frecuencia (~5%) en pacientes con LMA algunas veces durante el curso de la enfermedad.

Cefalea, visión borrosa, náuseas, vómito o parálisis de pares craneales, son las manifestaciones iniciales de afectación del SNC por leucemia.

En ocasiones las manifestaciones iniciales de la enfermedad,

se deben a dolor óseo intenso por afectación a nivel de huesos o columna.

En el caso de la LLA de células T, como se mencionó anteriormente, puede presentarse una masa a nivel mediastinal y causar compresión a nivel cardiovascular o de las vías aéreas.

#### VII. Manifestaciones de Laboratorio.

Los pacientes con signos y síntomas sucesivos de enfermedad se deben examinar con la biometría hemática. Si se presenta anemia, agranulocitopenia o trombocitopenia, deberá de procederse a realizar una aspiración de médula ósea.

Los estudios indicados son de tipo morfológico con tinciones de Wright-Giemsa, tinciones histoquímicas, estudios inmunológicos y cultivos de tejidos para determinar las clonas y para estudios citogenéticos. Se debe obtener una cantidad adecuada de material aspirado para un examen que permita la diferenciación en LLA y LMA.

La presencia de cuerpos de Auer puede mostrar junto con las anomalías citopéneticas, la presencia de una línea celular maligna.

La muestra de médula generalmente es hipercelular, conteniendo 60 a 100% células blásticas.

La determinación de miramidasa olisozina, es una enzima que se encuentra presente en los gránulos primarios de las células precursoras del granulocito y monocito.

Se encuentra elevado en los casos de LMA, predominando las elevaciones más importantes en las variedades micloblástico y mielomonoblástico.

Es necesario una evaluación integral de la función renal que debe incluir ácido úrico, BUN, creatinina. La punción raquídea con centrifugado, debe realizarse como protocolo inicial en todos los casos de LLA, y debe de buscarse pleocitosis e incluso

blastos a ese nivel.

#### VIII. Diagnostico diferencial.

El diagnóstico de la leucemia aguda, rara vez es difícil. Se pueden encontrar reacciones denominadas leucemoides e incluso presencia de células inmaduras en sangre periférica, en neoplasias de otra índole, graves infecciones y por infiltración medular de otro tipo, simulando leucemia mielógena.

En ocasiones, puede presentarse neutropenia inducida por drogas, toxinas o infección, dando lugar a desviación a la izquierda con presencia de formas jóvenes.

Algunas enfermedades virales como la Mononucleosis infecciosa y otras, pueden simular leucemia y más, cuando se acompañan de púrpura trombocitopénica o de anemia hemolítica autoinmune.

Debe de tenerse en cuenta algunos casos de leucemia aguda hipocelular, diferenciándola de la anemia aplásica, (L aleucémica)

#### IX. Tratamiento.

Existe la posibilidad de curación de las leucemias mielógenas y linfoblástica aguda.

Se requiere de la remisión completa, con objeto de prolongar de manera importante la supervivencia.

En términos generales, se puede definir tal remisión como la reducción de células leucémicas a niveles no identificables o hasta 5% de blastos en la médula ósea, normalización de la hemoglobina, granulocitos y plaquetas y disminución de organomegalias, así como la recuperación del paciente a su estado normal de actividad.

El tratamiento inicial consiste en corregir las anomalías metabólicas, anemia, trombocitopenia, control de la infección y prevención de la hiperuricemia previa al tratamiento leucémico. Debe tomarse en cuenta la alcalinización de la orina e

COMBINACION DE DROGAS EN EL TRATAMIENTO PARA LA  
INDUCCION DE LA REMISION.

Drogas	Porcentaje de remisión completa	
	NIÑOS	ADULTOS
Prednisona + Vincristina	88	50
Prednisona + Daunorrubicina	65	--
Prednisona + Mercaptopurina	48 - 99	--
Prednisona + Metotrexate	57	--
Prednisona + Ciclofosfamida	59	--
Prednisona + Vincristina + Asparginasa	87	50 - 60
Prednisona + Vincristina + Daunorrubicina	69 - 100	50 - 88
Prednisona + Vincristina + Mercaptopirina + metotrexate	50 - 90	43 - 60
Prednisona + Vincristina + Asparginasa + Daunorrubicina	--	74 - 80
Prednisona + Vincristina + Asparginasa + Adriamicina	--	71
Metotrexate + Asparginasa + Citosina-arabinósido + Daunorrubicina	--	69

incrementar el flujo urinario antes de la terapéutica citotóxica.

Desde el punto de vista terapéutico, dividiremos a las linfoblásticas de las mielógenas.

**LLA.** La terapéutica en ésta leucemia, consta de tres fases: inducción de la remisión, profilaxia del Sistema Nervioso Central y mantenimiento de la remisión.

Inducción de la remisión: los estudios clínicos han demostrado que la combinación de dos agentes quimioterápicos han mostrado superioridad en comparación a la monoterapia para producir una remisión completa. Se ha demostrado que la combinación más eficaz, se lleva a cabo con Vincristina y Prednisona, con remisión completa hasta en el 90% de pacientes en edad pediátrica y 50% en adultos.

En mayores de 15 años, la adición de una tercera droga aumenta la frecuencia de remisiones hasta en un 60% (doxorubicina y daunorubicina).

En la tabla se muestran las combinaciones más usuales y su eficacia.

Profilaxia del SNC: seguramente, el avance más importante dentro del tratamiento reciente de la LLA en la infancia, es la profilaxia del Sistema nervioso central.

Se observó que cuando las remisiones prolongadas de la enfermedad en la médula osea, se aumentaron las recaídas del SNC hasta en un 50% de los casos. Esta recaída del SNC puede disminuirse notablemente con irradiación de 2400 rads en el eje craneo raquídeo y con cinco dosis de Metotrexate intratecal. También se ha visto que éste régimen profiláctico a nivel de SNC, reduce el riesgo de recaída a nivel medular. Sin embargo, en el adulto, se ha observado que se disminuye con este manejo remisiones medulares más prolongadas.

PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO DE LA REMISION.

INDUCCION DE DROGAS	SISTEMA DE MANTENIMIENTO	TRATAMIENTO EN EL S.N.C.	DURACION MEDIA DE LA REMISION.	
			NIÑOS	ADULTOS
POMP	POMP	Ninguno	14	8
V + P	MTX, P + V	Ninguno	18	-
V + P	MP, MTX, ciclo, VCR	Ninguno	15	-
V + P	MP, MTX, ciclo, VCR	1200 rads, craneoespinal	14	-
V + P	MP, MTX, ciclo, V + P	2400 rads, craneal + intratecal MTX	60	-
V + P	MP, MTX, V + P	intratecal MTX + RT	60	18
V + P + DNR	Ara-C, TG, ASN, BCNU, ciclo, MTX, D, HU, P	intratecal MTX	60	24 - 48
V + P + ASN + D	MP, MTX, V + P	intratecal MTX + RT	60	18

V= vincristina; P= prednisona; DNR= daunorrubicina; MTX= metotrexate; MP= 6-mercaptopurina; ciclo= ciclofosfemida; ANS= asparaginasa; BCNU= clo-roetil nitrourea; HU= hidroxiurea; RT= radioterapia; ARA-C= citosin arabi-nósido. POMP= P + V + MTX + MP.

Este manejo no está exento de complicaciones y se ha encontrado en algunos pacientes aumento de la permeabilidad vascular al metotrexate y leucoencefalopatía desmielinizante, después de la administración de metotrexate por vía parenteral.

Mantenimiento de la remisión: también llamada terapia de consolidación o terapéutica citoreductora. Durante éste período se requiere de terapia ininterrumpida, ya que de otro modo aparecerían recaídas.

Se ha observado que la combinación de drogas es más eficaz - combinada con la terapia del SNC.

De todos los agentes se han encontrado mas eficaces a la 6-mercaptopurina y metotrexate. Los esquemas buscan evitar la aparición de resistencias celulares con la monoterapia.

Se desconoce el tiempo necesario para mantener la etapa de - mantenimiento; la frecuencia de recaída se presenta en un 25%. El sitio más frecuente es la médula osea y ocurre dentro del - primer año posterior a la suspensión de la terapia.

Después de 4 años de remisión posterior a la suspensión del tratamiento, por 3 años, tienen un riesgo muy bajo de recaída.

Se muestra una tabla con las combinaciones para el mantenimiento de la remisión .

Recaída. Como se mencionó, se ha disminuído notablemente la frecuencia de recaídas a nivel de SNC. Sin embargo, en estudios clínicos recientes se ha demostrado la importancia de los testículos en la recaída. El riesgo testicular es de tipo bimotoal; en el hombre con enfermedad celular T el riesgo es temprano (generalmente durante el primer año posterior al diagnóstico) y en los niños, el riesgo existe después de suspender el tratamiento. Si ésta recaída existe durante el tratamiento o después de la suspensión, está indicado el tratamiento con radiación a dosis de 2400 rads en ambos testículos.

**FACTORES DE MAL PRONOSTICO EN LA INDUCCION DE LA  
REMISION.**

Edad mayor de 70 años.

Alteración hematológica previa, tal como la mielodisplasia.

Leucemia aguda indiferenciada.

Exposición previa a agentes mutágenos o carcinógenos.

Infección en el momento del diagnóstico.

**REGIMENES DE INDUCCION EN LA L.A. NO LINFOCITICA.**

Medicamentos .	Dosis : (mg/m <sup>2</sup> /d)	No. de días.	Vía.
Daunorrubicina	45-60	3	I.V.
Arabinósido de citosina	200	5-10	IV. intermitente o por infusión continua.
6-Tioguanina	200	5-7	Oral.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOGENA AGUDA.

RESPUESTA A LA MONOTERAPIA EN LA INDUCCION DE LA REMISION.

DROGA	DOSIS Y ESQUEMA	NIÑOS		ADULTOS	
		No.	%RC	No.	%RC
Vincristina	2mg/m <sup>2</sup> , c/sem.	14	36	7	0
Prednisona	40mg/m <sup>2</sup> /día	54	24	39	15
6-Mercaptopurina	90mg/m <sup>2</sup> /día	11	9	31	10
Metotrexate	50mg diariamente 1.25-2.5mg c/6 hs	9	11	34 29	3 3
Ciclofosfamida	2mg/kg/día o 10mg/ kg a la semana			21	0
Citosin-arabinósido	10-30mg/m <sup>2</sup> /día			98	16
	150-200mg/m <sup>2</sup> /día por 5 días	12	25		
	67mg/m <sup>2</sup> /día c/8 horas por 5 días			51	31
Daunorrubicina	30-60mg/m <sup>2</sup> /día por 3 a 7 días	35	37	61	34
ANSA	90 mg/m <sup>2</sup> /día I.V. por 7 días				32
Metil-GAG	150mg/m <sup>2</sup> /día			31	45
5-Azacitidina	150-400mg/m <sup>2</sup> /día por 5 días	11	27	18	16

TAZA DE REMISION TOTAL Y TIPO FAB.

Tipo FAB	Taza de remisión total (%).
M1	56
M2	61
M3	56
M4	78
M5	66
M6	65

Quando la recaída ocurre en el SNC, existe el riesgo de diseminación sistémica de la enfermedad y es aconsejable quimioterapia general.

En ocasiones, una recaída durante el régimen de tratamiento, implica mal pronóstico para sostener un manejo a largo plazo de la enfermedad. Se encuentra en valoración actual, el trasplante de médula ósea para aquellos casos que logran una segunda o subsecuente remisión.

LMA. La terapéutica de ésta leucemia, ha progresado notablemente en fechas recientes, sin embargo no ha sido tan alentadora como sucede con la LLA.

El incremento de los recursos para un mejor cuidado de sostén y el uso de drogas antileucémicas, han mejorado los índices de remisión.

Inducción de la remisión. En diferentes series publicadas de pacientes con LMA, se ha demostrado remisión en 50 al 85% de los casos.

En este tipo de leucemia, el margen de seguridad del medicamento es muy estrecho, dando lugar a complicaciones como la aplasia medular debido a la destrucción de células normales también.

El uso de citosín-arabinósido, junto con las denominadas antitriacilinas (daunorubicina y doxorubicina), han proporcionado avances importantes en el manejo de esta leucemia.

Generalmente se usa esquemas de 7 días con citosín-arabinósido seguido por 3 días de doxorubicina o daunorubicina.

Otros fármacos usados en la inducción de la remisión son: 6-mercaptopurina, 6-tioguanida, prednisona, ciclofosfárida como agentes solos, produciendo todas remisiones con porcentajes bajos.

Ha demostrado ser más eficaz la quimioterapia combinada, co-

mo lo demuestran las diversas asociaciones entre citosín-arabinósido más tioguanina. El esquema predominante en todas las series mencionadas, es a base de 7 días de citosín-arabinósido a 100 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal diariamente, y posteriormente, 45 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal diariamente por 3 días de daunorubicina.

Terapéutica de sostén. La terapia de inducción destruye un gran número de blastos leucémicos, pero no obstante, permanece algún número de la clona leucémica. En la mayoría de los estudios, los períodos de remisión varían de 12 a 18 meses posteriores a la inducción. Los períodos de remisión de 5 a 10 años ocurren en el 20% de los pacientes.

Los factores más importantes en la génesis del fracaso en la recaída, son la presencia de resistencia a los medicamentos por parte de los blastos y las existencia de células leucémicas residuales.

Se han empleado dos esquemas generalmente para la terapéutica de sostén: tratamientos intensivos intermitentes con combinaciones de drogas que eviten la resistencia a medicamentos, o el uso de combinados secuenciales durante períodos.

Terapia en el SNC. En la LMA, la frecuencia de afección al SNC, es mucho menor que con la LLA. No obstante, debe protegerse ya que eventualmente es el sitio de inicio de recaídas, aunque debe tenerse en cuenta en estos casos a la médula ósea como primera posibilidad. También se ha utilizado el tratamiento con metotrexate intratecal, no obstante un tratamiento sistémico adecuado, puede destruir la población celular leucemógena del SNC.

Inmunoterapia. Se propuso que existen antígenos específicos en la LMA; se han usado agentes inmunoterápicos como la BCG, corynebacterium parvum, etc., sin demostrar beneficio sobre la terapéutica con quimioterápicos.

## X. Evolución y Complicaciones.

A. Efectos metastásicos. La segunda causa de morbilidad en leucemia después de las citopenias, está en relación a la producción de metabolitos leucémicos.

Se han demostrado metabolitos de ácidos nucleicos, electrolitos intracelulares o enzimas biológicamente activas. El producto de más importancia clínica es el ácido úrico, que puede producir nefropatía por ácido úrico. En presencia de pH bajo y oliguria, es frecuente que se acumule ácido úrico a nivel tubular. Este aumento en la producción de ácido úrico, es debido a destrucción final de ácidos nucleicos.

Debe de tenerse en cuenta y prevenirse con la administración de alopurinol y con un adecuado flujo renal.

La presencia de procoagulantes en los blastos leucémicos, -- pueden iniciar coagulación intravascular diseminada y producir hemorragia con disminución de fibrinógeno, factores V, VII y X así como activación de plasminógeno. Debe de evaluarse periódicamente con pruebas de coagulación, primordialmente en el tipo mieloblástico.

B. Infiltración. La tercera causa de morbilidad en leucemia aguda, es la infiltración extramedular por células leucémicas. La mayoría de veces estos infiltrados se producen en forma difusa, a diferencia de otros tumores, generalmente no producen obstrucción visceral o de vasos sanguíneos. Estas localizaciones -- se han llamado cloromas por su aspecto verdoso y debe tomarse en cuenta para realizar el diagnóstico diferencial con linfoma.

Se muestra en la tabla, la frecuencia de infiltración en el examen inicial y en la autopsia.

C. Infección. La infección es una complicación común en la leucemia aguda y que en ocasiones ocupa importancia extraordinaria, ya que al no existir ésta, permite el resto del manejo.

COMPLICACIONES DE LA LEUCEMIA AGUDA.

Tipo de complicación.	Complicación	Frecuencia de presentación, *	Frecuencia como causa de muerte *
Hematológicos	Granulocitopenia con infección.	19	70
	Trombocitopenia con hemorragia.	18	10
	Anemia sintomática.	17	<1
Nutricional	Pérdida de peso.	12	-
Metabólicas	Hiperuricemia.	36	1
	Hipocalcemia.	30	1
	Hipercalcemia.	5	<1
	Coagulación intravascular diseminada.	5	<5
	Insuficiencia hepática.	<1	5
Infiltrativas	Meningitis leucémica y secuelas.	2	5
	Obstrucción mediastinal superior.	2	<1
	Leucoestasis.	5	2
	Tumores hematopoyéticos sólidos (mieloblastoma).	2	-
	Dolor severo de hueso.	7	-
	Hipertrofia de encías.	5	-

La mayoría de los gérmenes que producen infección, tienden a ser saprófitos humanos o gérmenes adquiridos en forma hospitalaria.

La infección se ha atribuido en el mayor número de ocasiones a granulocitopenia predisponiendo a infecciones bacterianas generalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella aerobacter*, algunos hongos como *Candida*; en otras ocasiones se deben a inmunosupresión como en el caso de *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*, del grupo de los protozoarios; también debido a inmunosupresión algunas virales como herpes zoster/varicela y citomegalovirus. Debe de administrarse el tratamiento como sea posible.

D. Hemorragia. La hemorragia junto con la infección, representan la mayor causa de muerte en la leucemia aguda. En la actualidad, el 15% de las muertes se deben a hemorragia por trombocitopenia. La trombocitopenia no es la única causa de sangrado masivo, también se ha demostrado que la infección, coagulación intravascular, desencadenan la hemorragia.

Las complicaciones más temidas por el sitio de sangrado son a nivel cerebral, gastrointestinal. Es necesaria la transfusión de hasta 10 unidades plaquetarias por m<sup>2</sup> de superficie corporal para evitar sangrado por esta razón. En aquellos pacientes con fiebre o con signos de coagulación intravascular diseminada, el requerimiento de plaquetas aumenta notablemente; debe tomarse en cuenta la selección de donadores para evitar la aparición de anticuerpos antiplaqueta.

Como ya se mencionó, la coagulación intravascular diseminada se asocia a la presencia de gránulos con acción de tromboplastina o fibrinolisisina.

Se ha usado la heparina a infusión en forma profiláctica y transfusión de factores y plaquetas. El uso de ácido epsilen-am

minocaproico, está indicado en los casos de fibrinólisis teniendo en cuenta una heparinización previa para evitar trombosis en los tejidos.

Se debe tener en cuenta a los fármacos como sus efectos tóxicos sobre el hígado y tracto gastrointestinal en la génesis de alteraciones de la coagulación.

E. Leucemias hiperleucocitarias. Como se mencionó, hay pacientes con leucemia aguda y síntomas atribuibles al gran aumento de células blancas que condicionan disminución del flujo sanguíneo. Papiledema, vómito, como y priapismo, se describen secundarios a leucoestasis. Otras anomalías específicas son los agregados que infiltran y lesionan el endotelio capilar; en algunos pacientes se ha observado grandes acúmulos de blastos en -- sangre periférica.

En casos de leucoestasis, debe iniciarse un manejo temprano con radioterapia, drogas o mediante leucoforesis.

Otras complicaciones ya comentadas, son las debidas a infiltración del SNC, manifestada por signos meníngeos, la hemorragia subaracnoidea, las manifestaciones a nivel del SNC y médula espinal.

La tomografía axial, generalmente no revela las alteraciones por infiltración del SNC.

#### XI. Pronóstico.

La sobrevida de los pacientes con leucemia aguda, se ha incrementado en las últimas décadas en respuesta al incremento de regímenes antileucémicos específicos; incremento en el soporte transfusional, mejores antibióticos y el mejor entendimiento de la enfermedad.

La sobrevida de los pacientes recibe principalmente en el período de duración que se completa después de la primera remisión

## FACTORES PRONOSTICOS EN LA LEUCEMIA AGUDA.

### Factores establecidos indicativos de un pronóstico favorable:

Respuesta al tratamiento: larga duración de una remisión completa.

Edad: 2 a 9 años.

Subtipo leucémico:

LLA mejor que LMA y LIA.

Inmunológica: pronóstico comunmente mejor de la LLA con los tipos celulares T o B.

Citogenéticos: cariotipo normal, Filadelfia negativo.

Raza: caucásica.

Biometría hemática inicial con cuenta de células blásticas - menor de 50 000 por microlitro.

Ausencia de masa o infiltración mediastinal.

Ausencia de leucemia en Sistema Nervioso Central o testicular.

Ausencia de infiltración mayor.

Diagnóstico temprano, no preleucemia, ausencia de previa malignidad o terapia citotóxica.

### Factores pronósticos de controversia.

Infección en el momento del diagnóstico.

Obesidad extrema.

Hepatoesplenomegalia.

Ciertos subtipos de leucemia (p. ej. Prolinfoblástica, Pro-mielocítica).

Número de progenitores celulares en cultivo de médula.

Inmunocompetencia pre o postratamiento.

Se ha reconocido cierto número de factores pronósticos favorables en cada uno de los tipos de leucemia y otros en general para todo el grupo de pacientes.

El mayor de los factores es la edad independientemente del tipo de leucemia.

Las mejores respuestas frecuentemente se observan en pacientes con LLA del tipo común entre los 2 y 10 años de edad.

Los menores de 2 años, mayores de 10 años adultos jóvenes, tienen alta frecuencia de presentar leucemia indiferenciada, LLA con masas mediastinales o LMA con respuestas menos favorables.

El pronóstico y la respuesta de todas las formas de LMA, son más malos en los extremos de la vida.

El pronóstico se encuentra también en relación a las características morfológicas, inmunológicas y características químicas.

En todas las edades la LLA excede en sobrevida a la LMA. La sobrevida media de la LLA en la infancia excede a los 5 años, en cambio, la LMA presenta la mitad. La proporción de niños que sobreviven a la LLA los 5 años libres de la enfermedad, es por arriba del 50% y solamente el 15% de la LMA.

Los tipos de LLA por célula B, célula T o célula null, tienen menos sobrevida y menos duración en la remisión.

Los pacientes que muestran blastos leucémicos con cariotipos anormales, responden y sobreviven menos que los que muestran patrones o cariotipos normales.

Otros factores pronósticos incluyen infección, meningitis leucémica, disturbios metabólicos o cardiovasculares en el momento del diagnóstico, o una marcada leucocitosis.

La competencia inmunológica, pre o postratamiento, determina aumento en la sobrevida.

## XII. Objetivos.

El presente estudio intenta evaluar en forma estadística, a la leucemia aguda en el Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos". Los avances recientes en el tratamiento quimioterápico en las dos variantes principales de la leucemia aguda y la terapéutica de sosten, como se mencionó anticipadamente, han alargado la sobrevivencia de estos pacientes.

Cabe mencionar que no obstante se trata de una institución de tipo general, no representa a la totalidad de la población, pero de cualquier manera se intenta objetivizar la situación de este padecimiento en cuanto a sus variantes y establecer comparativamente las diferencias con la literatura en cuanto al diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

A continuación enumeramos algunos objetivos de importancia mayor:

- 1.- Conocer la frecuencia de la leucemia aguda en nuestro medio.
- 2.- Conocer los tipos de leucemia predominantes.
- 3.- Evaluar la respuesta a la terapéutica.
- 4.- Conocer el pronóstico de estas leucemias en nuestro medio.
- 5.- Comparar las causas de mortalidad más frecuentes.
- 6.- Optimizar en un futuro la metodología diagnóstica.
- 7.- Mejorar los medios de apoyo para lograr una terapéutica de sosten adecuada.

## XIII. Material y Método.

Se utilizó para el presente estudio la revisión bibliográfica más reciente, comentándose en forma amplia los estudios tendientes a conocer la etiología del padecimiento, el cuadro clínico predominante, los factores que de alguna manera condicionan un pronóstico adecuado previo al tratamiento, los regímenes terapéuticos utilizados y sus resultados en forma comparativa,

el manejo posterior a la remisión, las complicaciones más frecuentes y su forma de prevenirlas y los factores pronósticos postratamiento.

Se revisaron expedientes de pacientes durante los años 1983, 1984 y primer semestre de 1985, analizando el cuadro clínico, complicaciones, tratamiento y sobrevida.

Se realizó análisis comparativo con la literatura actual.

#### XIV. Resultados.

Se revisaron los expedientes de 9 pacientes con LMA a los cuales se les clasificó de acuerdo a la variedad morfológica.

Se encontraron 6 pacientes del sexo masculino y 3 del femenino. El promedio de edad fué de 39 años, predominando entre la 4a y 5a décadas de la vida. El diagnóstico se efectuó en promedio a los 4 días de ingreso. Los tipos encontrados fueron: 2 -- mieloblasticas en las cuales no se especifica su grado de diferenciación, por lo que podrían clasificarse en M1 ó M2; se encontraron 2 leucémicas en la clasificación M3 o promielocítica; otros 2 pacientes dentro del tipo de M4 que corresponden al tipo mielomonocítico; del tipo M5 fué la mayor cantidad de pacientes en número de 3 correspondiendo a la monoblástica; la eritroleucemia o M6 durante este período investigado no registró ningún caso.

Las manifestaciones clínicas iniciales en la mayoría de los pacientes fueron: astenia, adinamia, pérdida de peso, disnea, palidez, equimosis, petequias, y los signos clínicos más frecuentes fueron: hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías debido a infección o hemorragia.

La infección pulmonar ocupó el primer lugar junto con la urtiaria como manifestación inicial de la enfermedad o como complicación de ésta; la orofaringe y la infección enteral también -- fueron encontradas. Otros sitios menos frecuentes fueron senos

## LEUCEMIA MIELOGENA AGUDA.

### CLASIFICACION MORFOLOGICA SEGUN LA FAB.

TIPO	No. PACIENTES	% DE FRECUENCIA
M1 ó M2	2	22.2
M3	2	22.2
M4	2	22.2
M5	3	33.3
M6	0	0

### MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES.

TIPO	No. PACIENTES	% DE FRECUENCIA
Hemorragia	6	66
Infección	7	77
Hepatomegalia	4	44
Esplenomegalia	6	66
Adenopatías	7	77
SNC	1	11.1

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS.

TIPO	No. PACIENTES	% DE FRECUENCIA
Anemia	9	100
Trombocitopenia	9	100
Granulocitopenia	4	44
Leucocitosis	5	55
C.I.D.	2	22

SITIO DE HEMORRAGIA.

LOCALIZACION	No. PACIENTES	% DE FRECUENCIA
Gastrointestinal	4	44
Cerebral	2	22
Piel	9	100
Urinaria	6	66

paranasales, piel, piezas dentarias.

La hemorragia ocupó el primer lugar en presentación durante el curso de la enfermedad, localizándose en todos los pacientes a nivel de piel en forma de petequias o equimosis en grados variables; la hematuria se demostró en 6 pacientes, en 2 de ellos llegó a ser importante y en los otros en forma microscópica. La hemorragia gastrointestinal se presentó en 4 pacientes manifestada por hematemesis y/o melena, no se buscó intencionalmente en el resto, oculta en heces. En dos pacientes se encontraron manifestaciones neurológicas en forma súbita atribuidas al sangrado cerebral, en un paciente apareció al 2o día de internamiento.

Las manifestaciones hematológicas más importantes en sangre periférica fueron la anemia en el 100% de los pacientes, con cifras de hemoglobina de hasta 4 mg; trombocitopenia en los 9 pacientes con cuentas plaquetarias entre 15000 y 75000 plaquetas. Se encontró granulocitopenia en 4 pacientes y leucocitosis en 5 con cuentas de hasta 150000 leucocitos por milímetro cúbico. Se encontró coagulación intravascular diseminada en 2 pacientes que correspondieron al tipo promielocítico.

Los agentes infecciosos más frecuentemente aislados fueron las bacterias, encontrándose con mayor frecuencia *E. coli*, *Stafilococcus aureus* en 4 pacientes cada uno, *Klebsiella* en 3, y en otros se encontró *Stafilococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis* y *Neisseria sp.* Se encontraron 2 pacientes con *Cándida albicans*. En el hospital no se aislaron virus, por lo que desconocemos el tipo y su frecuencia de participación. No se aislaron protozoarios en ninguno de los pacientes.

El tratamiento para la inducción de la remisión fue a base -

SITIO DE INFECCION.

LOCALIZACION	No. PACIENTES	% DE FRECUENCIA
Pulmonar	6	66
Urinaria	6	66
Orofaringe	3	33
Gastroenteral	2	22

AGENTES INFECCIOSOS MAS FRECUENTEMENTE  
AISLADOS.

Bacterias	E. Coli	4 pacientes
	Estafilococo aureus	4 pacientes
	Estafilococo epidermidis	2 pacientes
	Klebsiela pneumonie	3 pacientes
	Proteus mirabilis	2 pacientes
Hongos	Neisseria sp.	2 pacientes
	Cándida	2 pacientes
Viral	No aislado	
Protozoarios	No aislado	

de citosín-arabinósido a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal diariamente durante 5 días administrado en infusión continua, obteniéndose posterior o durante la administración del fármaco leucopenia intensa, siempre se encontró menos de 2000 leucocitos, y en algunas ocasiones hasta 300. Se obtuvo remisión completa en 3 pacientes. En 4, no se demostró la remisión y tuvieron complicaciones graves durante la administración del tratamiento o posterior a éste. En 2 pacientes se encontró marcada pancitopenia y fallecieron durante el primer ingreso. Otros 2 presentaron infección pulmonar y posteriormente diseminada 15 y 20 días después del inicio del tratamiento quimioterápico, presentaron estados de choque séptico, coagulación intravascular diseminada y fallecieron. Los pacientes que tuvieron remisión completa y comprobada, permanecieron con moderada pancitopenia, siendo más notable la leucopenia. De un paciente desconocemos su evolución posterior. Los otros dos pacientes se encontraron aún en control. El promedio de sobrevida total en días fué de 74.

Cabe mencionar que 3 pacientes presentaron elevación de los niveles de urea y creatinina durante su hospitalización.

Los antibióticos usados con mayor frecuencia fueron Gentamicina, Cefalosporinas, Penicilina sódica; como antimicóticos se usaron Nistatina y Ketoconazol.

La leucemia linfoblástica aguda se presentó con mayor frecuencia dentro del hospital, detectándose durante el período de tiempo estudiado, a 27 pacientes, de los cuales 20 se diagnosticaron en ese período de tiempo; los 7 restantes permanecían en control y se les había diagnosticado anteriormente. Quince pertenecían al sexo femenino y 12 al masculino. El promedio de edad fué de 16 años y el mayor número de pacientes se encontra -

ban entre los 17 y 20 años de edad. El diagnóstico fué hecho en promedio de 2 a 3 días posteriores al ingreso. En la LLA detectada en el hospital no se efectuó la clasificación de éstas.

El mayor número de pacientes fué manejado por el servicio de Pediatría.

Las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico fueron al igual que con la LMA, los síntomas generales: fatiga, -- fiebre, astenia, adinamia, palidez; también se encontró con frecuencia alta el dolor óseo manifestado a porciones distales de miembros pélvicos y a nivel dorso lumbar. Cerca del 70% de los pacientes, tenían antecedentes de infecciones recurrentes predominantemente de vías aéreas superiores y en 9 pacientes, o sea el 33% de éstos, la manifestó desde el ingreso al hospital. Las adenopatías se encontraron en el 100% de los pacientes aunque en diferentes grados de crecimiento, los sitios mayormente comprometidos fueron las cadenas cervicales, axilares e inguinales. La hepatomegalia y esplenomegalia, se encontraron por igual en el 92% de los pacientes. La hemorragia se presentó en 16 pacientes, no obstante su alta frecuencia fué de menor gravedad que en la LMA los sitios más afectados fueron piel, boca, orina y tubo digestivo.

Las manifestaciones hematológicas características fueron: anemia en todos los casos, cuenta leucocitaria normal o ligeramente baja en el 14%, leucocitosis se encontró en el 85% de los casos (23), los linfocitos se encontraron tanto relativa como -- absolutamente altos.

Las complicaciones observadas fueron las siguientes: hemorragia masiva en 8 casos y mortal en 2. La infección condicionó -- cerca de 6 cuadros de inicio pulmonar que produjeron la muerte de los pacientes en 3 de ellos. Los gérmenes más frecuentemente

aislados fueron: similares a los de la LMA, salvo que también se encontró Estreptococo beta y alfa hemolíticos. Se usaron --- prácticamente los mismos antibióticos descritos en la LMA.

El esquema de tratamiento usado fué a base de Prednisona a dosis de 40 a 50 mg por día por períodos que variaban entre 45 y 60 días o más inclusive; Vincristina aproximadamente a 1.5 a 2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal IC cada semana hasta completar 4 dosis; el uso de la profilaxis del sistema nervioso central se llevó a cabo con Metotrexate a dosis de 5 mg por vía intratecal cada mes a 3 meses. La radioterapia, fué usada inicialmente en 3 casos y principalmente del grupo de más de 15 años.

De todos los pacientes estudiados, se encontraron 9 que habían fallecido en períodos variables de tiempo; inicialmente 4 fallecieron durante el primer ingreso, los 5 restantes fallecieron en la 2a o 3er recaída. De los sobrevivientes, existe un -- promedio aproximadamente de 13 meses asintomáticos posteriores al cuadro de remisión inicial, aunque algunos han presentado recaídas en períodos cortos de tiempo (2 meses). Otros 2 pacientes sobrepasan los 3,5 años. En 2 pacientes se desconoce su evolución posterior.

La terapia de mantenimiento de la remisión se llevó a cabo -- mediante el uso de Prednisona, Metotrexate, 6-Mercaptopurina, encontrándose resultados satisfactorios.

#### XV. Conclusiones.

De los datos anteriores, podemos concluir lo siguiente:

- 1.- La leucemia linfoblástica aguda es más frecuente que la leucemia mielógena aguda.
- 2.- En la LLA el tipo más frecuente de variedad morfológica es la monocítica y menos frecuente, la eritroleucemia.
- 3.- La población de enfermos con LLA se manifiesta más frecuen-

temente en la adolescencia.

- 4.- La frecuencia por sexo fué mayor para el femenino en la LLA y menor en la LMA.
- 5.- Los criterios diagnósticos son exclusivamente clínicos y -- morfológicos.
- 6.- No se estudia desde el punto de vista cromosómico, citoquímico e inmunológico a las leucemias.
- 7.- En principio, los esquemas terapéuticos usados son semejantes a los reportados por la literatura.
- 8.- La tasa de mortalidad y el pronóstico de la LMA, se encuentran por abajo de las cifras reportadas en la literatura consultada.
- 9.- La LLA tiene un pronóstico y sobrevida similar en el presente estudio, a la reportada en la literatura en forma global.
- 10.- Debe de contemplarse un registro a largo plazo de los pacientes leucémicos con su adecuado seguimiento para comprobar la eficacia de la terapéutica en todas sus fases, y finalmente, la sobrevida y pronóstico de estos pacientes.
- 11.- Existe en principio, dentro de la institución, recursos importantes de los cuales no se utilizan mas que en un número mínimo de casos, y que podrían aportar buenos resultados en estos padecimientos.

## LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

### MANIFESTACIONES CLINICAS.

TIPO	No. PACIENTES	% DE FRECUENCIA
Adenopatía	27	100
Hepatomegalia	25	92
Esplenomegalia	25	92
Signos neurológicos	4	14
Infecciones	19	70
Dolor oseó	22	81
Hemorragia	18	66

### MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS.

TIPO	No. PACIENTES	% DE FRECUENCIA
Anemia	27	100
Leucopenia o normal	4	14
Leucocitosis	23	85
Trombocitopenia	22	81
Linfocitosis relativa o absoluta	25	92

## BIBLIOGRAFIA.

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.: Proposals for the classification of the acute leukemias. *Haematol* 33:451, 1976.
2. Gale RP: Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 300: 1189, 1979.
3. Levines AS, Deisseroth AB: Recent developments in the supportive therapy of acute myelogenous leukemia. *Cancer* 42:883, 1978.
4. Mauer AM: Therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Blood* 56: 1, 1980.
5. Sallan SE, Ritz J, Pesando J, et al. Cell surface antigens: Prognostic implication in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 55: 395, 1980.
6. Weinstein HJ, Mayer RJ, Rosenthal DS, et al.: Treatment of acute myelogenous, leukemia in children and adults. *N Engl J Med* 303: 473, 1980.
7. Arlin Z. A., and Clarkson, B. D.: The treatment of acute non lymphoblastic leukemia in adults. *Adv. Intern. Med.*, 28: 303-23, 1983.
8. Arthur, D.C., Bloomfield, C.D., Lindquist, L.L., et al.: Translocation 4;11 in acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics and prognostic significance. *Blood*, 59:96-99 1982.
9. Bennett, J.M., and Beff, C.B.: Eastern Cooperative Oncology Group study of the cytochemistry of adults acute myeloid leukemia by correlation of subtypes with response and survival. *Cancer Res.*, 41: 4833-4837, 1981.

10. Casciato, N.A., Piere, D.M., Schuh, D., et al.: Circulating immune complexes and the prognosis of acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 307: 1174-1180, 1982.
11. Catovsky, D., Cardullo, L.D., O'Brien, M., et al.: Cytochemical markers of differentiation in acute leukemia. *Cancer Res.*, 41: 4824-4832, 1981.
12. Foon, K.A., and Gale, R.P.: Controversies in the therapy of acute myelogenous leukemia. *Am. J. Med.*, 72: 963-979, 1982.
13. Gale, R.P.: Bone marrow transplantation in leukemia. *Ann. Clin. Res.*, 13: 367-372, 1981.
14. Glucksberg, H., Cheever, M.A., Farewell, V.T., et al.: High-dose combination chemotherapy for acute nonlymphoblastic -- leukemia in adults. *Cancer*, 48: 1073-1081, 1981.
15. Herzig, R.H., Wolff, S.N., Lazarus, H.M., et al.: High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. *Blood* 62: 361-369, 1983.
16. Lichtman, M.A., and Rowe, J.M.: Hyperleukocytic leukemias: Rheological, clinical and therapeutic considerations. *Blood* 60: 279-283, 1982.
17. Rees, J.K.H., Sandler, R.M., Challener, J., et al.: Treatment of acute myeloid leukaemia with a triple cytotoxic regime: DAT. *Brit. J. Cancer*, 36: 770-776, 1977.
18. Thomas, E.D., Buckner, C.D., Banaji, M., et al.: One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. *Blood*, 49: 511-533, 1977.

19. Van der Reijden, H.J., Van Rehen, D.J., Landsorp, P.M., et al.: A comparison of surface marker analysis and FAB classification in acute myeloid leukemia. *Blood*, 61: 443-448, 1983
20. Yates, J., Glidewell, O., Wiernik, P., et al.: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy for acute myelocytic leukemia: A CALGB study. *Blood*, 60: 454-462 1982.
21. Drapkin, R.L., et al.: Prophylactic heparin therapy in acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 41: 2484, 1978.
22. Higby D.J., and Burnett, D.: Granulocyte transfusions: Current status (review). *Blood* 55: 2, 1980.
22. Keating, M.J., et al.: Factors related to length of complete remission in adult acute leukemia. *Cancer* 45: 2017, 1980.
23. Cuttner, J., et al.: Association of monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis. *Am. J. Med.* 69: 555, 1980.
24. Meyer, R.J., et al.: Central nervous system involvement at presentation in acute granulocytic leukemia: A prospective cytocentrifuge study. *Am. J. Med.* 68: 691. 1980.
25. McCredie, K.B., Bodey, G.P., Freireich, E.J., Hester, J.P. Rodríguez, V., and Keating, M.J.: Chemoimmunotherapy of adult acute leukemia. *Cancer* 47: 1256, 1981.
26. Keating, M.J., et al.: Factors related to length of complete remission in adult acute leukemia. *Cancer* 45: 2017, 1980.