

11235
1e)
1



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

LEUCEMIAS AGUDAS EN EL ADULTO
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

1982 - 1986

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de Especialización en:
ONCOLOGIA MEDICA Y RADIOTERAPIA

presenta

Dra. Nancy Alam Lora

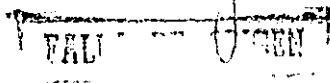
Pedro de Sobrevilla Calvo

ASESOR: Dr. Pedro Sobrevilla Calvo

PROFESOR TITULAR: Dr. José Noriega Limón

México, D. F.

Febrero 1987





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION	1
OBJETIVO	5
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	6
DISCUSION	9
TABLA DE ABREVIATURAS	12
BIBLIOGRAFIA	13

INTRODUCCION

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas, caracterizadas por la proliferación y acumulación de células hematopoyéticas inmaduras, en el caso de la leucemia aguda linfoblástica (L.A.L.) se cree que esta se origina de la célula linfopoyética madre y en el caso de la leucemia aguda no linfoblástica (L.A.N.L.) de la célula hematopoyética madre (1).

La leucemia fue reconocida como entidad clínica en 1845, por Craigie Bennett y Virchow. En el 1857 Fiedrich reportó las leucemias de curso agudo y Naegeli en el 1900 identificó a los mieloblastos (2).

Desde los tiempos de Virchow se intentaba clasificar a las leucemias agudas, lo que se ha hecho más importante en los últimos años, ya que va a influenciar la selección del tratamiento y determinar el pronóstico de los pacientes. En 1976, se propuso por un comité cooperativo de trabajo Franco-Americano-Británico (F. A. B.), una clasificación morfológica e histoquímica de las leucemias (3), para uniformar los criterios diagnósticos de esta enfermedad. Esta clasificación, que se detalla más adelante, puede ser utilizada en conjunto con otras características de los blastos leucémicos, como son determinaciones enzimáticas (4,5), citogenéticas (6,7), y marcadores de superficie de membrana, para incrementar la especificidad del diagnóstico.

Clasificación de la leucemias agudas según la F.A.B. (8,9):

I- Leucemia Aguda Linfoblástica:

- a) L 1 : Caracterizada por una población celular homogénea, las células son pequeñas, con núcleo regular y cromatina finamente dispersa, nucleolos poco oparentes y citoplasma escaso.
- b) L 2 : Caracterizada por una población de tamaño heterogéneo, con núcleo irregular y cromatina heterogénea. Los nucleolos están presentes en número de uno o más, la cantidad de citoplasma en ocasiones es abundante, con basofilia y vacuolación variables.

- c) L 3 : La población celular es grande y homogénea, el núcleo es regular y con cromatina homogénea, los nucleolos son uno o más vesiculares. El citoplasma es moderadamente abundante, la basofilia y vacuolación citoplásmica a veces son importantes.

II- Leucemia Aguda no Linfoblástica:

A) Diferenciación granulocítica:

- 1.- M 1 (Leucemia mieloblástica sin maduración): Las células no tienen evidencia de maduración. Los mieloblastos usualmente son grandes, la relación núcleo citoplásmica es de 1:1. El citoplasma usualmente tiene gránulos y en ocasiones cuerpos de Auer. El núcleo muestra un patrón reticular fino.
- 2.- M 2 (Leucemia mieloblástica con maduración): Hay evidencia de cierta maduración de la serie granulocítica, más del 50% de las células nucleadas de la médula ósea (M.O.) consisten en mieloblastos y promielocitos. Son comunes los cuerpos Auer.
- 3.- M 3 (Leucemia promielocítica hipergranular): La célula característica es el promielocito anormal con granulaciones densas y múltiples cuerpos de Auer.

B) Diferenciación monocítica:

- 1.- M 4 (leucemia mielo-monocítica): Hay evidencia de diferenciación de dos series (granulocítica y monocítica), más del 20% de las células nucleadas en la sangre y en la M.O. son promonocitos y monocitos y por lo menos 20% de las células nucleadas son mieloblastos y promielocitos.
- 2.- M 5 (leucemia monocítica): Caracterizada por la presencia de grandes monoblastos pobremente diferenciados, con abundante citoplasma. La célula predominante de la M.O. es el promonocito.

C) Diferenciación eritroide:

- 1.- M 6 (Eritroleucemia): Los eritroblastos son más del 50% de las células de la M.O. Con frecuencia tienen morfología bizarra y en ocasiones pueden observarse cuerpos de Auer.

Desde hace varios años se ha reportado la leucemia con diferenciación megacarioblástica (I):

M 7 (Megacarioblástica): Caracterizada por una población heterogénea de megacarioblastos anormales, estas células generalmente tienen una alta relación núcleo citoplásmica. La cromatina es moderadamente fina y el citoplasma es agranular.

En Estados Unidos de Norte América se ha reportado una incidencia de 3.5 casos de leucemia aguda/100,000 habitantes por año (I).

A pesar de que desconoce la causa de la leucemia aguda es probable que el origen sea multifactorial. Hay circunstancias que se asocian a una incidencia aumentada de esta enfermedad:

- 1.- Síndromes hereditarios: Síndrome de Fanconi, síndrome de Bloom, agranulocitosis de Kostmann (10), ataxia telangiectasia (11), síndrome de Wiskott-Aldrich (12).
- 2.- Alteraciones congénitas: Síndrome de Patau, síndrome de Klinefelter, síndrome de Down (13).
- 3.- Alteraciones hematológicas pre-existentes: Anemia aplásica idiopática (14), hemoglobinuria paroxística nocturna, mieloma múltiple, policitemia vera, leucemia granulocítica crónica, metaplasia mielóide agnogénica trombocitemia primaria, síndromes preleucémicos (15).
- 4.- Productos químicos y medicamentos: Benceno y sus derivados, agentes alquilantes, cloranfenicol y fenilbutazonas (16,17, 18).
- 5.- Irradiación (19, 20).
- 6.- Agentes virales (I).

En relación a las características clínicas de los pacientes con leucemia aguda, se refiere que casi todos los signos y síntomas del cuadro inicial, van a depender de una hematopoyesis anormal y de sus consecuencias (anemia, leucopenia y trombocitopenia) o de la infiltración a otros órganos por las células leucémicas.

Los datos de Laboratorio que con más frecuencia encontramos en estos pacientes son:

- 1.- Anemia: Que generalmente es normocítica normocrómica.
- 2.- Anormalidades en la cuenta de leucocitos: El promedio del conteo leucocitario es de aproximadamente 15,000/ml. Del 15 - 40% de los pacientes tienen conteo leucocitario me

nor de 5,000/ml. El 15% tienen un conteo normal. El 10-15% de los pacientes en caso de L.A.L. y el 20% en caso de la L.A.L. tienen conteo superior a 100,000/ml.

- 3.- Anormalidades de las plaquetas: El promedio del conteo plaquetario es de aproximadamente 100,000/ml. El 25% de los pacientes tendrán niveles de plaquetas de menos de 50,000/ml.

Quando se sospecha el diagnóstico de leucemia aguda el paciente debe ser evaluado con estudio de sangre periférica, aspirado y biopsia de M. O.

Existen algunas características de los pacientes con leucemia aguda al momento del diagnóstico, que tienen significado pronóstico. En el caso de la L.A.L. la morfología L I se ha asociado a un mejor pronóstico (8). La edad se ha encontrado que es un factor importante tanto para lograr la remisión como para la duración de la sobrevida (21). En estudios realizados se ha observado que la edad mayor de 30 años, el sexo masculino, la afección temprana del sistema nervioso central (S.N.C.) y un recuento leucocitario elevado son los determinantes más importantes para las fallas en la obtención de la remisión (22).

En lo que se refiere a la L.A.N.L., el factor pronóstico más importante para la sobrevida es la obtención de una remisión completa patológicamente confirmada. Se ha implicado a la edad avanzada como una característica de pobre pronóstico, pero más importante que esto, es la condición de salud y el estado físico del paciente. Una de las características más importantes para obtener la remisión es la presencia de cuerpos de Auer (23). En cuanto al aspecto morfológico aparentemente la L.A.N.L. M 5 puede ser la que menos responda al tratamiento. Hay otros factores como son la presencia de cariotipo anormal y los complejos inmunes circulantes, que se reportan como características negativas.

En relación a la duración de la remisión, se ha encontrado que son importantes el nivel de deshidrogenasa láctica (D.H.L.), el nivel de fibrinógeno y el número de ciclos de tratamiento requeridos para obtener la remisión (24).

Luego de que un paciente es diagnosticado como portador de una leucemia aguda, deberá iniciarse el tratamiento, que en el caso de la L.A.L. consta de tratamiento para inducir a la remisión, tratamiento de consolidación, tratamiento de mantenimiento y profilaxis al S.N.C. En el caso de la L.A.N.L. el tratamiento consta de una fase de inducción a la remisión una fase de consolidación y finalmente del mantenimiento, aunque el valor real de estas dos últimas fases es controversial.

O B J E T I V O

Revisar la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología (I.N.C.) en lo que se refiere a pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en el período de tiempo comprendido entre enero de 1982 y diciembre de 1986. Estudiar las características clínicas y de laboratorio de estos pacientes y observar su evolución con el tratamiento administrado.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron en forma retrospectiva desde enero de 1982 a diciembre de 1986 los expedientes clínicos de los pacientes con el diagnóstico de leucemia aguda, admitidos en el I.N.C. Se encontraron 45 pacientes que no habían sido tratados previamente y que son el objeto de este trabajo.

La evaluación inicial incluyó: Historia clínica completa, examen físico y desde el punto de vista de laboratorio, se efectuó biometría hemática - completa (B.H.), conteo de plaquetas, química sanguínea, ácido úrico, pruebas funcionales hepáticas, D.H.L., pruebas de coagulación (sólo en algunos casos). Radiografía de tórax en proyección postero-anterior y lateral.

El diagnóstico de leucemia aguda se estableció por el cuadro clínico, los hallazgos de sangre periférica y el estudio morfológico del aspirado de M.O. Se efectuaron tinciones de los frotis con colorante de Wright y sólo en dos ocasiones se utilizó tinción de peroxidasa.

Los criterios morfológicos usados, descritos por la F.A.B. (8,9), permitieron la división y subclasificación de la leucemia aguda.

Se identificaron 18 pacientes con diagnóstico de L.A.L. y en ellos se utilizó dos esquemas de tratamiento diferentes para inducir la remisión:

- a) El protocolo LSA 2 - L2 (tabla 1)
- b) Un esquema de tratamiento a base de vincristina + prednisona + doxorubicina (gráfica I).

27 pacientes se diagnosticaron como portadores de L.A.N.L. y en ellos se utilizaron tres esquemas de tratamiento diferentes:

- a) Arabinosido de citosina + doxorubicina (tabla 2).
- b) Arabinosido de citosina + daunomicina (tabla 3).
- c) Arabinosido de citosina + mitoxantrone (tabla 4).

Al final del periodo de inducción se tomó un aspirado de M.O. y se consideró remisión completa (R.C.) a la ausencia de síntomas y signos físicos iniciales, B.H. dentro de límites normales, cuenta de plaquetas normal y M.O. en M.1 (de 0 - 5% de blastos).

El análisis estadístico de los datos se realizó con la prueba de X² y - las curvas de sobrevida, con el método de Wilcoxon y Log Rank.

RESULTADOS

De los 45 pacientes incluidos en este estudio, 18 recibieron el diagnóstico de L.A.L. y 27 el de L.A.N.L. En el caso de la L.A.L. la edad promedio fue de 19 años (rango de 13 - 36); en cuanto al sexo, 11 eran masculino y 7 femenino. En el caso de la L.A.N.L. la edad promedio - fue de 39.8 años (rango de 17 - 66) y en lo que se refiere al sexo, 15 correspondieron al masculino y 12 al femenino.

La tabla 5 muestra los síntomas y signos de presentación que se observaron con más frecuencia en este grupo de pacientes.

En la tabla 6 se observan los hallazgos de la B.H. al diagnóstico, como se puede apreciar en el caso de la L.A. L. el 72% de los pacientes tenían niveles de hemoglobina (Hb) por debajo de 12 g., mientras que el - 92% de los casos con L.A.N.L. presentaron niveles de Hb. menores de 12 g. En lo que se refiere al conteo leucocitario mayor de 50,000/ml. el 44.5% de los casos de L.A.L. y el 55.6% de los pacientes con L.A.N.L. presentaron estas cifras.

La tabla 7 muestra el porcentaje de neutrofilos totales y blastos al - diagnóstico. Se hace notar que el conteo de neutrofilos totales sólo - fue hecho en 13 pacientes con L.A.L. y en 20 pacientes con L.A.N.L.; - así mismo el conteo de blastos se realizó en 10 pacientes con L.A.L. y en 21 casos con L.A.N.L.

Se midió además el nivel de deshidrogenasa láctica (D.H.L.) al diagnóstico y la tabla 8 es demostrativa de como se encontraba esta enzima. En la L.A.N.L. el 39% de los pacientes tenía niveles de D.H.L. aumentados a más del doble.

En la tabla 9 se observa el porcentaje de blastos en la M.O. en los dos grupos de pacientes, la mayoría tiene una M.O. clasificada como M 4 (más del 50% de blastos). En lo que se refiere a la celularidad de la M.O. todos los casos reportados, en los dos grupos de pacientes, se consideraron hipercelulares.

En relación a la variedad morfológica de la L.A.L. 1 paciente se diagnosticó como L.A.L. L1, 9 casos como L.A.L. L2 y 8 no fueron subclasificados. En cuanto a la L.A.N.L. 11 pacientes fueron catalogados como M I (40,7%) 5 casos M 2 (18,5%), 4 como M 4 (14,8%), 7 no fueron subclasificados.

En cuanto al tratamiento administrado, en el caso de la L.A.L. 9 pacientes (50%) fueron tratados con LSA 2 L2 (tabla I), los otros 9 (50%) recibieron el esquema de tratamiento descrito en la figura I. Para los pacientes con diagnóstico de L.A.N.L. 16 de ellos recibieron tratamiento de inducción a la remisión con arabinosido de citosina + doxorubicina, 6 casos arabinosido de citosina + daunomicina y 5 pacientes arabinosido de citosina + mitoxantrone.

Las figuras 2, 3 y 4 demuestran cual fue la evolución de los pacientes con L.A.L. en relación a los niveles de Hb., leucocitos y plaquetas al diagnóstico y en las primeras 5 semanas del tratamiento, lo mismo demuestran las figuras 5, 6 y 7 para la L.A.N.L. Para la 2da. semana de tratamiento el 42% de los pacientes con L.A.N., tenían leucocitos totales de menos de 1,000/ml. y 46% en el 6% de los casos se encontró conteo plaquetario de menos de 20,000/ml. En el caso de la L.A.N.L. el 55% de los pacientes a la 2da. semana de tratamiento tenían niveles de leucocitos de menos de 10,000/ml. y 30% de los casos para esa época tenían conteo plaquetario de menos de 20,000/ml. En ambos grupos de pacientes la recuperación de la M.O. fue evidente a partir de la 4ta. semana de tratamiento.

Durante el tratamiento para inducir la remisión en los pacientes con L.A.L. 2 fallecieron (11,1%), 15 obtuvieron R.C. (83,3%), y en 1 caso no se obtuvo la remisión. En el grupo de pacientes con L.A.N.L. 10 fallecieron durante la inducción (37%), 14 lograron la R.C. con el primer ciclo de tratamiento (52%), 2 se perdieron (7,3%) y no se obtuvo la remisión en un caso.

La curva de sobrevida actuarial para la L.A.L. se muestra en la figura 8 y la curva para la L.A.N.L. en la figura 9. La diferencia que se observa en la sobrevida de estos 2 grupos de pacientes (53% a más de 36 meses en la L.A.L. en contra de 12,4% a más de 13 meses en la L.A.N.L.) es estadísticamente significativa con una $P < 0.046$ (Wilcoxon y Log Rank).

Luego de obtenida la remisión de acuerdo al método de sobrevida actuarial la tasa de sobrevivientes es de 40,5% para los pacientes con L.A.L. a más de 24 meses y de 31,7% a más de 18 meses en pacientes con L.A.N.L. (figuras 10 y 11). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa con una $P = 0,88$ (Wilcoxon y Log Rank.).

Algunos pacientes al iniciar el tratamiento de inducción a la remisión fueron tratados en forma profiláctica con Trimetoprim sulfametoxazol, en el caso de la L.A.L. 11 pacientes fueron tratados en forma profiláctica y de estos uno falleció con evidencia de sepsis, de los 7 pacientes que no fueron tratados 3 fallecieron con evidencia de sepsis. Para los pacientes con L.A.N.L., 10 recibieron tratamiento profiláctico y de estos, 3 fallecieron

con evidencia de sepsis, 17 no fueron tratados y de estos 9 fallecieron - con evidencia de sepsis.

En lo que se refiere al tratamiento profiláctico al S.N.C., en la L.A.L. el 83% de los pacientes recibieron tratamiento con metotrexate intra-rectal y el 17% recibió tratamiento con metotrexate intra-rectal + radioterapia. Ningún paciente, con diagnóstico de L.A.N.L. recibió tratamiento al S.N.C. en forma profiláctica.

En relación a la recaída de los pacientes en el caso de L.A.L. 7 lo hicieron a M.O., 2 a S.N.C. y un caso a M.O. y S.N.C. Para el grupo de pacientes con L.A.N.L. 8 recayeron en M.O. y un caso a M.O. y S.N.C.

Las tablas 10 y 11 muestran el estado de los pacientes para su última consulta, y en las tablas 12 y 13 la etapa del tratamiento al fallecer.

Tabla 1

PROTOCOLO LSA 2 L2 PARA EL TRATAMIENTO
DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.

INDUCCION

CFA	1.2 gms/m2 IV día 1.
VCR	2 mg/m2 IV días 3, 10, 17, 24.
PDN	60 mg/m2 VO del día 3 al 31.
MTX	6.5 mg/m2 días 5, 31 y 34.
ADR	30 mg/m2 IV días 12 y 13.

CONSOLIDACION

ARA-C	100 mg/m2 IV/ día / 5 días/2 semanas.
6 Tioguanina	50 mg/m2 VO/día/ 5 días/ 2 semanas.
L - ASPAR	6000 mg/m2 IM/día/14 días.
MTX IT	6.5 mg/m2 en dos ocasiones con inter- valo de 3 días después de la última dosis de L- Asparginasa.
BCNU	60 mg/m2 IV dosis única, 3 días lue- go de terminada la terapia intrate- cal.

MANTENIMIENTO

Se inicia 7 - 14 días luego de terminada la consolidación.
Son 5 períodos de tratamiento que duran 5 días separados por intervalos
de 7 días.

Período 1

6 Tioguanina	300 mg/m2 VO/ 4 días.
CFA	600 mg/m2 IV/día 5o.

Período 2.

Hidroxiurea	2400 mg/m2 VO/día/ 4 días
Daunomicina	45 mg/m2 día 5o.

Período 3.

MTX	10 mg/m2 VO/día/ 4 días
BCNU	60 mg/m2 IV/día 5o.

Periodo 4

ARA - C	150 mg/m ² /día	IV/4 días.
VCR	2 mg/m ²	IV/día 5o.

Periodo 5

MTX	6.5 mg/m ²	IT 2 dosis separadas por un intervalo de 3 días.
-----	-------	-----------------------	--

Al completar los 5 periodos se descansa 10 días y se reinicia el mantenimiento. El tratamiento completo tiene una duración aproximada de 18 meses.

Figura 1

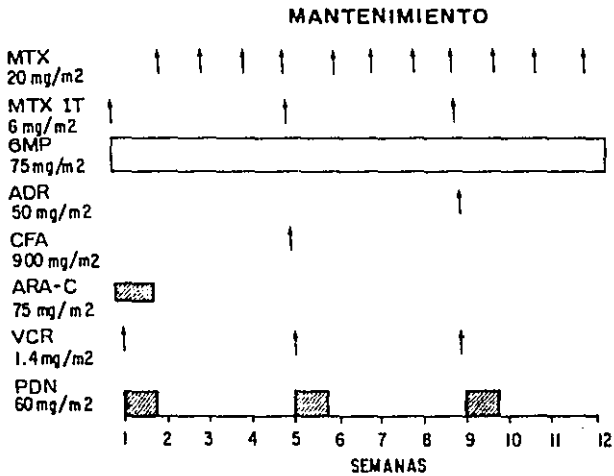
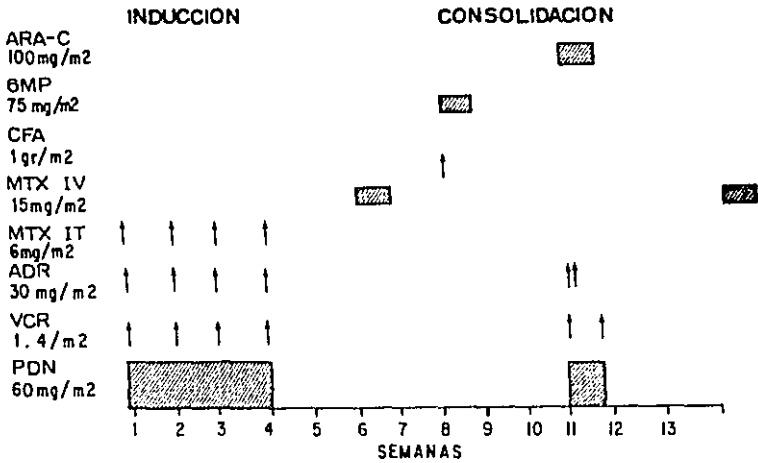


Tabla 2

L.A.N.L.

TRATAMIENTO CON ARABINOSIDO DE CITOSINA MAS
DOXORRUBICINA.

INDUCCION

ARA-C	100 mg/m ² /día en solución fisiológica para 24 hr/7 días
DOXORRUBICINA	30 mg/m ² /día/ 3 días IV

CONSOLIDACION

ARA-C	100 mg/m ² /día en solución fisiológica para 5 días.
DOXORRUBICINA	30 mg/m ² /día/2 días IV

MANTENIMIENTO

CADA 28 DIAS

VINCRISTINA	1 mg/m ² IV/día 1 del ciclo.
6 MERCAPTOPYRINA	125 mg/m ² VO/ cada 12 Hr./5 días
ARA-C	20 mg/m ² cada 6 Hr. SC/ 5 días.
PREDNISONA	40 mg/m ² VO/día/5 días.

Cada seis meses reinducciones.

El tratamiento tiene una duración de un año

Tabla 3

L. A. N. L.

TRATAMIENTO CON ARABINOSIDO DE CITOSINA HAS
DAUNOMICINA.

INDUCCION

MEDICAMENTO	DIA	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
ARA-C 100 mg/m ²		X	X	X	X	X	X	X (en infu sión)
DAUNOMICINA 45 mg/m ² IV		X	X	X				

CONSOLIDACION

	43,	44,	45,	46,	47,	71,	72,	73,	74,	75
ARA-C 100 mg/m ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DAUNOMICINA 45 mg/m ² IV	X	X					X	X		

Tabla 4

L. A. N. L.

TRATAMIENTO CON ARABINOSIDO DE CITOSINA MAS MITOXANTRONE

INDUCCION

MEDICAMENTO	DIA	1	2	3	4	5	6	7
ARA - C 100 mg/m ²		X	X	X	X	X	X	X (en in fusión)
MITOXANTRONE 12 mg/m ² IV		X	X	X				

CONSOLIDACION

	43	44	45	46	47	71	72	73	74	75
ARA - C 100 mg/m ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MITOXANTRONE 12 mg/m ² IV	X	X				X	X			

Tabla 5

SINTOMAS Y SIGNOS DE PRESENTACION

	L. A. L.	L. A. N. L.
	Núm. de pacientes (%)	Núm. de pacientes (%)
Anemia	18 (100)	21 (77)
Hemorragia	8 (44)	15 (55)
Fiebre	12 (66)	13 (48)
Adenomegalias	10 (55)	8 (29)
Esplenomegalia	11 (61)	8 (29)
Hepatomegalia	8 (44)	8 (29)
Otros	6 (33)	7 (26)

(Dolores articulares, pérdida
de peso, infiltración a encia)

Tabla 6

HALLAZGOS DE BIOMETRIA HEMATICA AL DIAGNOSTICO

	L.A.L	L.A.N.L.
Hemoglobina		
Promedio	8.85 gms.	8.8 gms.
< 12 gms (%)	13 (72)	25 (92)
> 12 gms (%)	5 (38)	2 (8)
Leucocitos		
Promedio	82,243/ml.	91,931/ml.
< 5,000 (%)	6 (33.3)	3 (11.1)
5001-10,000	3 (16.7)	3 (11.1)
10,001-50,000	1 (5.5)	6 (22.2)
50,001-100,000	3 (16.7)	5 (18.6)
> 100,000	5 (27.8)	10 (37.0)
Plaquetas		
Promedio	46,519/ml.	41,718/ml.
< 30,000/ml. (%)	7 (38.8)	11 (40.7)
> 30,001/ml. (%)	11 (61.2)	16 (59.3)

Tabla 7

CONTEO DE NEUTROFILOS TOTALES Y BLASTOS AL DIAGNOSTICO

	L.A.L.	L.A.N.L.
	Núm. de pacientes (%)	Núm. de pacientes (%)
Neutrófilos T.		
<1000/ml.	5 (38.5)	12 (60)
>1001/ml.	8 (61.5)	8 (40)
-Blastos		
Promedio	68,286/ml	68,559/ml.
0 - 50,000/ml. (%)	4 (40)	12 (57.1)
50,001 - 100,000 ml. (%)	4 (40)	5 (23.8)
>100,000/ml. (%)	2 (20)	4 (19.1)

Tabla B

NIVEL DE D. H. L. AL DIAGNOSTICO

	L. A. L.	L.A.N.L.
	Núm. de pacientes (%)	Núm. de pacientes (%)
Normal	3 (16)	3 (11)
↑ - Doble	1 (6)	3 (11)
↑ + Doble	2 (12)	11 (41)
No medido	12 (66)	10 (27)
Total.	18 (100)	27 (100)

Tabla 9

PORCENTAJE DE BLASTOS EN M.O. AL DIAGNOSTICO

	L. A. L.	L.A.N.L.
	Núm. de pacientes (%)	Núm. de pacientes (%)
M 1	0 (0.0)	0 (0.0)
M 2	0 (0.0)	1 (3.7)
M 3	1 (5.6)	2 (7.4)
M 4	14 (77.8)	15 (55.6)
NO REPORTADA	3 (16.6)	9 (33.3)
TOTAL	18 (100)	27 (100)

Figura 2

PROMEDIOS DE HEMOGLOBINAS EN L.L.A.

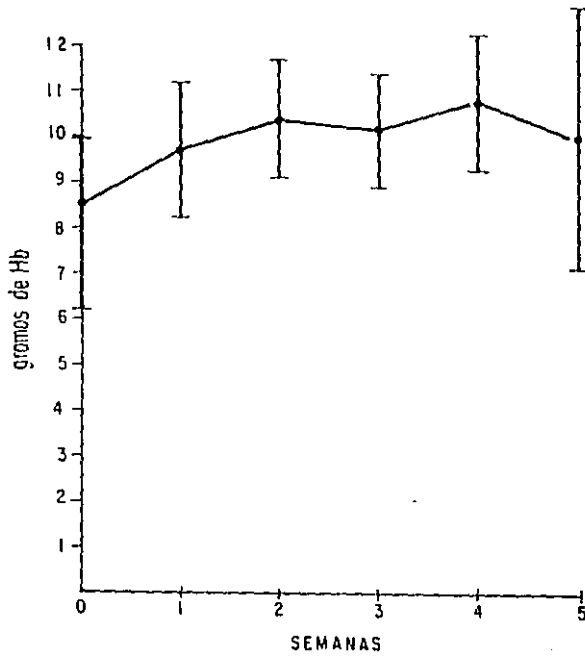


Figura 3

PROMEDIO DE LEUCOCITOS TOTALES
EN L.L.A.

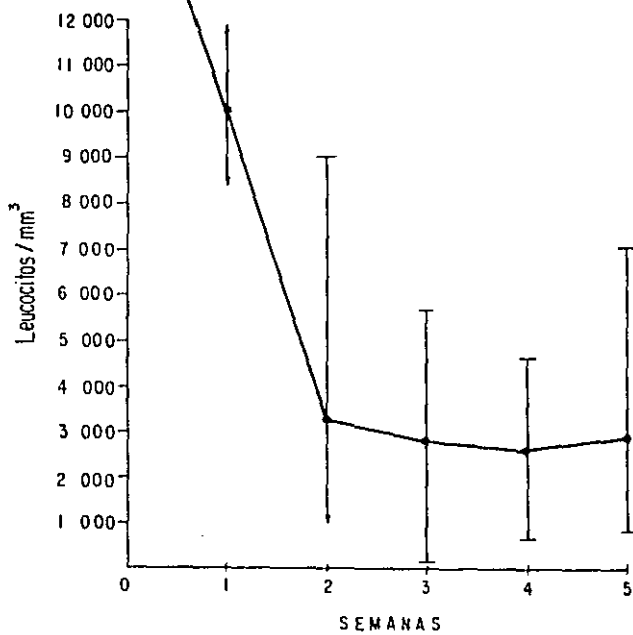


Figura 4

PROMEDIO DE PLAQUETAS EN L.L.A.

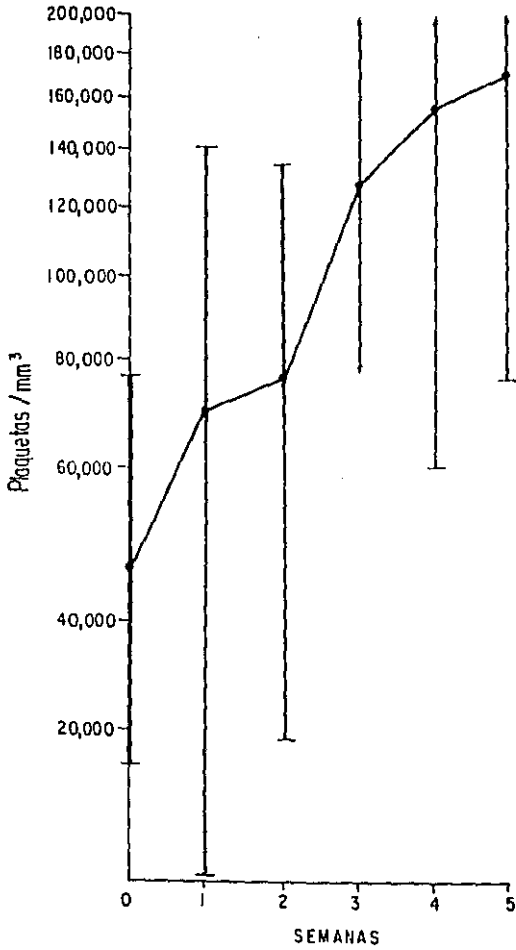


Figura 5

PROMEDIOS DE HEMOGLOBINAS EN L.A.N.L.

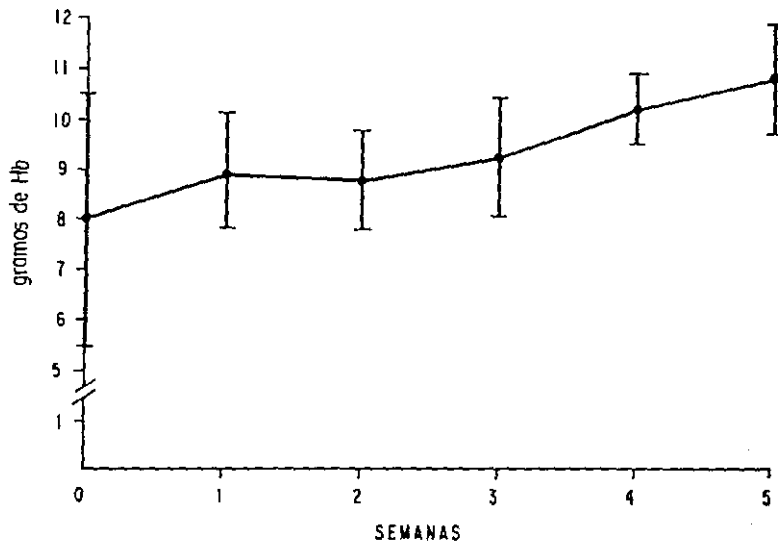


Figura 6
PROMEDIO DE LEUCOCITOS TOTALES
EN L.A.N.L.

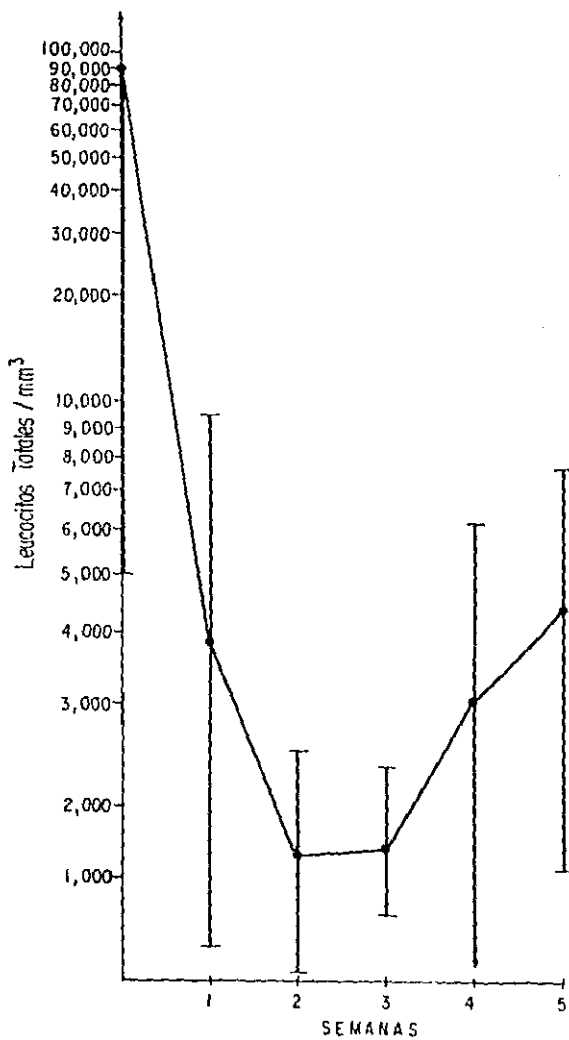


Figura 7

PROMEDIOS DE PLAQUETAS EN L.A.N.L.

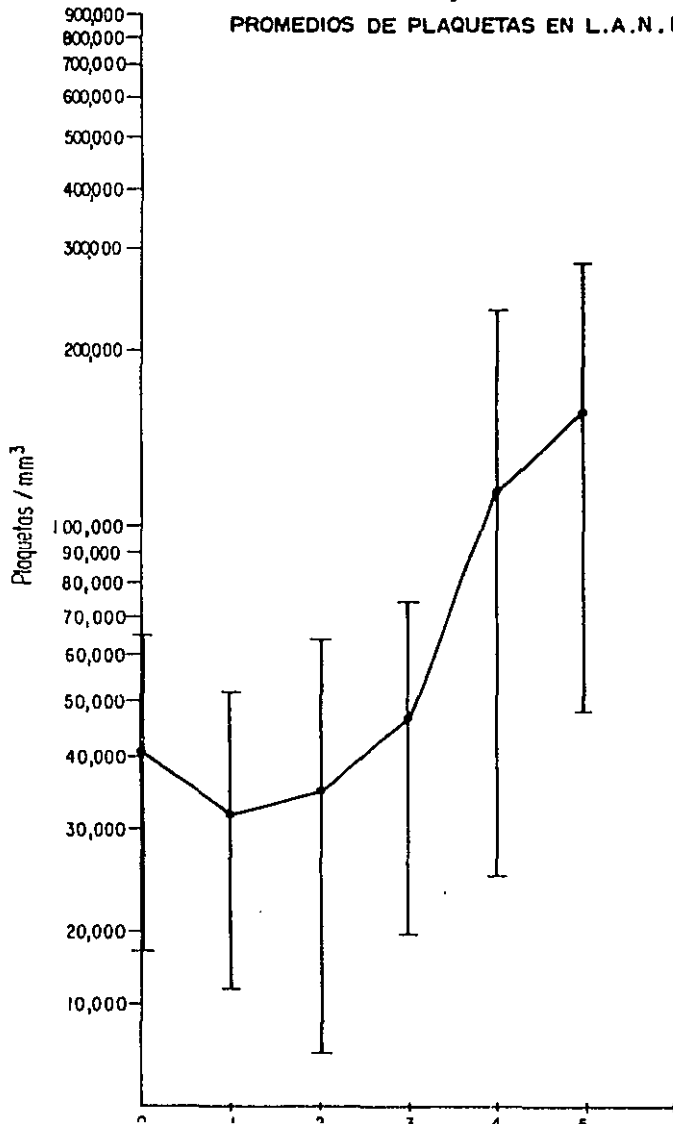


Figura B

L. L. A.

CURVA DE SOBREVIDA ACTUARIAL

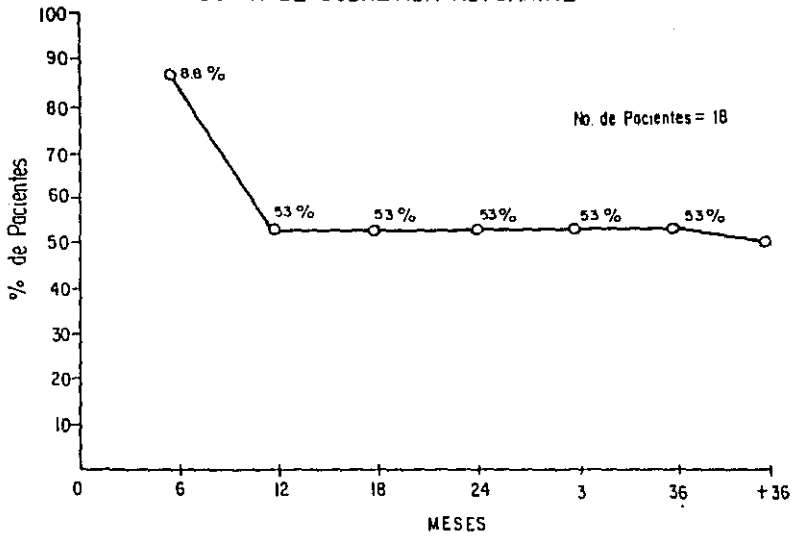


Figura 9

L. A. N. L.

CURVA DE SOBREVIVENCIA ACTUARIAL

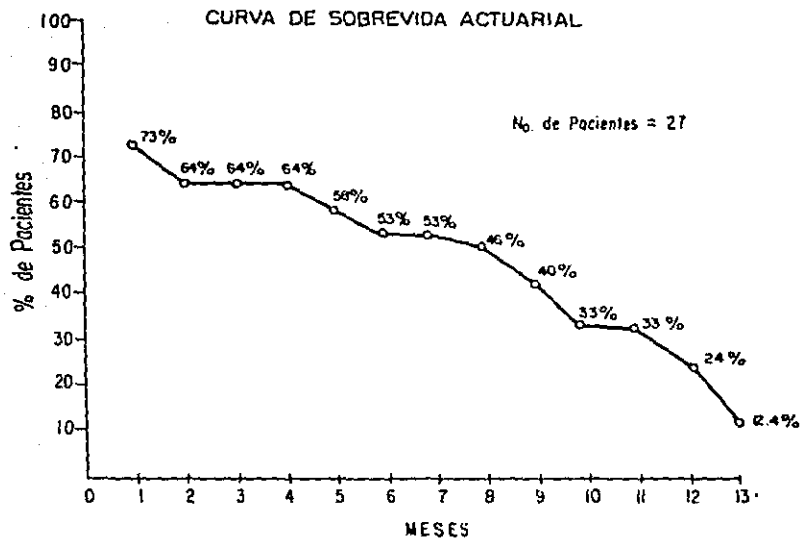


Figura 10

L. L. A.

CURVA DE SOBREVIDA ACTUARIAL
PARA PACIENTES QUE LOGRAN LA INDUCCION

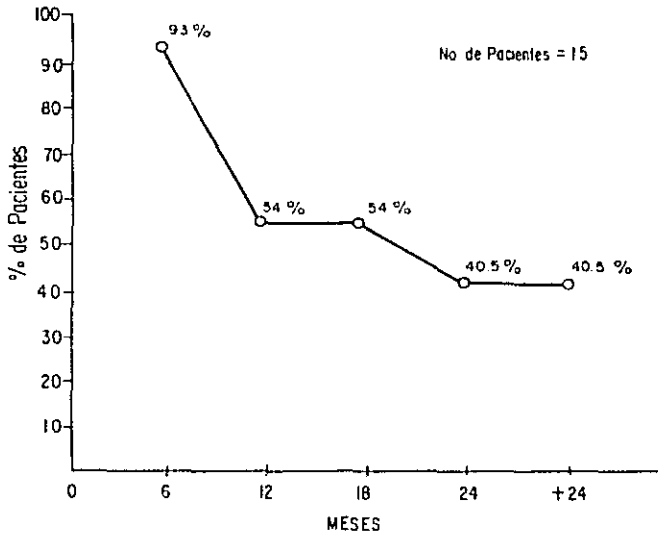


Figura 11

L.A.N.L.

CURVA DE SOBREVIDA ACTUARIAL PARA
PACIENTES QUE LOGRAN LA INDUCCION

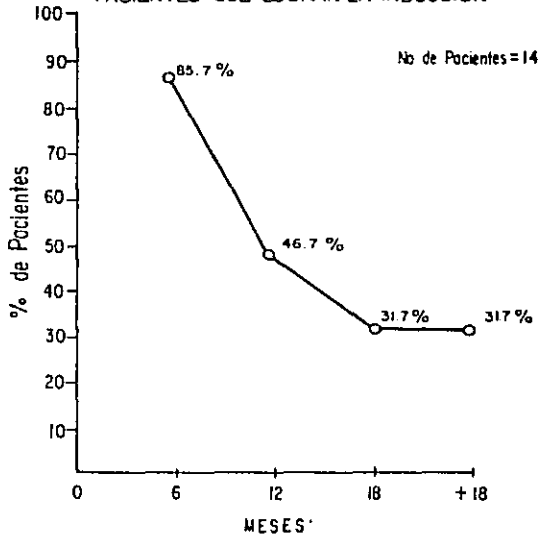


Tabla 10

L. A. L.

ESTADO DEL PACIENTE EN LA ULTIMA CONSULTA

	LSA 2 - L2 Núm. de pacientes	VCR + ADR + PDN Núm. de pacientes
1. Vivo sin enfermedad	2	2
2. Vivo no evidencia de enfermedad en tratamiento.	0	2
3. Perdido con enfermedad.	3	1
4. Falleció sin enfermedad	1	1
5. Falleció con enfermedad.	3	3
T O T A L	9	9

Tabla 11

L.A.N.L.

ESTADO DEL PACIENTE EN LA ULTIMA CONSULTA

	ARA-C/DOXO	ARA-C/DAUHO	ARA-C/M.
	Núm. de pacientes	Núm. de pacientes	Núm. de pacientes
1. Vivo sin enfermedad.	2	1	1
2. Vivo con enfermedad.	0	2	1
3. Perdido con enfermedad	3	0	0
4. Falleció con enfermedad	8	3	3
5. Perdido sin enfermedad	2	0	0
6. Falleció sin enfermedad.	1	0	0
T O T A L .	16	6	5

Tabla 12

L. A. L.

ETAPA DEL TRATAMIENTO AL FALLECER

	LSA 2 - L2	HOP
	Núm. de pacientes	Núm. de pacientes
INDUCCION	0	2
REINDUCCION	0	1
CONSOLIDACION	3	0
MANTENIMIENTO	1	1

Tabla 13

L.A.N.L.

ETAPA DEL TRATAMIENTO AL FALLECER

	ARA-C/DOXO	ARA-C/DAUNO	ARA-C/M
	Núm. de pacientes	Núm. de pacientes	Núm. de pacientes
INDUCCION	5	3	2
REINDUCCION	2	0	0
CONSOLIDACION	2	0	0

DISCUSION

Las leucemias por muchos años han sido consideradas como el prototipo de las enfermedades malignas. La diseminación metastásica en las enfermedades neoplásicas es la causa más importante de morbilidad y mortalidad, y al diagnóstico la leucemia es una enfermedad que está ampliamente diseminada (25).

Como se puede observar en los resultados de este estudio, la L.A.L. se presentó en una población de menor edad que la L.A.N.L., ésto es similar a lo reportado por otros autores (26).

En este grupo de pacientes las manifestaciones clínicas por infiltración a órganos, fueron una característica más frecuente, en pacientes con L.A.L. que en pacientes con L.A.N.L., ésto concuerda también con lo ya referido en la literatura (26).

A pesar de que hay controversias en relación a cuales son los factores pronósticos que afectan tanto la obtención de la R.C., como la duración de la respuesta luego de obtenida la remisión(8, 21, 22), se puede considerar que este grupo de pacientes es una población de pobre pronóstico, ya que un alto porcentaje de éstos, presentan: anemia, conteo elevado de leucocitos y de blastos. Además en caso de la L.A.N.L., muchos pacientes tienen D.H.L. aumentada lo que se ha asociado a una mayor masa tumoral.

Es muy importante diferenciar la L.A.L. del resto de las variedades morfológicas de leucemias agudas, ya que ésto tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas (1).

El porcentaje de pacientes que obtuvo la R.C. fue significativamente mayor en el grupo de L.A.L. que en el grupo de L.A.H.L. ($P < 0.046$).

Con los dos esquemas de tratamiento usados para la L.A.L. se obtuvo R.C. en el 83.3% de los pacientes y la duración media de la remisión es de más de 36 meses, lo cual es comparable con lo referido por otros autores; Omura y Cols. con un esquema de tratamiento de inducción a base de vin--

crística + prednisona + metotrexato obtuvieron 80% de R.C. en 99 casos - (27). Actualmente en el Memorial Sloan Kettering Institute se está utilizando el protocolo L-10 y el L-10 M, los cuales han mostrado 85 y 84% de R.C. respectivamente.

En relación a la L.A.N.L. antes de 1960 era muy raro que un paciente con esta enfermedad se pudiese curar, con la introducción del arabinosido de citosina ha habido un cambio en la sobrevida de estos pacientes (29). Se considera que el ARA-C y la daunomicina son las dos drogas más activas en el tratamiento de esta enfermedad.

En el grupo de pacientes con L.A.N.L., con los tres esquemas de tratamiento usados, se obtuvo R.C. en 52% de los casos, con una duración media de la remisión de más de 8 meses. Estos resultados son comparables con lo reportado en la literatura, el Grupo B para el estudio del Cancer y la Leucemia, reporta con ARA-C y daunomicina o doxorubicina un 58% de R.C., con una duración media de la remisión de 12 meses (30). Mc Credie y Cola, con vincristina + arabinosido de citosina + prednisona, obtuvieron 71% de R.C. (28). Gale y Cola, con 6 Tieguanina, Ara-C y daunomicina obtuvieron 82% de R.C. con una duración media de la remisión de 13 meses (31).

Según observamos en este estudio luego de obtenida la R.C. no existe diferencia significativa en la sobrevida de los pacientes estudiados con L.A.L y L.A.N.L., aunque existe una tendencia (sin significado estadístico) para una sobrevida más larga con la L.A.L.

La causa más importante de la muerte en el grupo de pacientes evaluados está asociada a las infecciones. El tratamiento con Trimetoprim Sulfametoxazol durante la inducción a la remisión ha sido avalado por algunos autores (32), no obstante hay otros trabajos que muestran la ineffectividad de este agente en la prevención de la sepsis (33). Un gran porcentaje de los pacientes que son objeto de este trabajo, fueron tratados en forma profiláctica con Trimetoprim Sulfametoxazol y éste no demostró ser de utilidad en la prevención de los procesos sépticos, ya que la diferencia no fué estadísticamente significativa.

A pesar de que el grupo de pacientes estudiados es pequeño, la tasa de R.C. en la L.A.L. y en la L.A.N.L. es similar a la reportada por otros autores.

El avance de la terapia sistémica en los últimos 20 años ha cambiado drámicamente el pronóstico de los pacientes con leucemias agudas. Estos avances han servido para revelar la heterogeneidad de estas enfermedades malignas y para remarcar la necesidad de continuar la investigación en este campo.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE TRABAJO

L.A.L.	Leucemia aguda linfoblástica
L.A.N.L.	Leucemia aguda no Linfoblás tica
M. O.	Médula Osea.
D.H.L.	Deshidrogenasa Láctica
S.N.C.	Sistema Nervioso Central
I.N.C.	Instituto Nacional de Cance- rología.
B.H.	Biometría Hemática.
Hb.	Hemoglobina
g.	gramos
mg	miligramos
ml	mililitros.
IV	Intra venoso.
VO	Vía oral.
ARA-C	Arabinosido de citosina.
6 MP	6 Mercaptopurina.
CFA	Ciclofosfamida
MTX	Metotrexate.
ADR	Adriamicina.
PDN	Prednisona
VCR	Vincristina.
BCNU	Carmustina
IT	Intratecal.

BIBLIOGRAFIA

1. Williams J., Beutler E., Erslev A., Lichtman M.A., Hematology. 3rd. edition. New York. Mc Crow-Hill. 1983. pp. 221 - 253 y 970 --- 980
2. E. Wintrobe M. M., Lee G. R., Boggs D., Bithell T., Athens J. W., Foerster J. Clinical Hematology. Seventh Edition. Philadelphia. -- Lea and Febiger. 1974. p. 1433
3. Galnick H. R., Galton D.A.G., Bennett J. M., Catovsky D., Sultan G. Bennett J. M. Classification of acute Leukemia. Ann. Intern. Med. 87:740 - 753, 1977.
4. Kung P.C., Long J. C., Mc Caffrey R.P., et al.: Terminal deoxynucleo tidyl transferase in the diagnosis of leukemia and lymphomas. Am. J.
5. Wiernik, P.H. and Serpick, A.A.: Clinical significance of serum and - urinary muramidase activity in leukemia and other hematologic malign- nancia. Am. J. Med., 46:330, 1969.
6. Kaneko, Y. Rowley, J.D., Maurer, H.S., et al.: Chromosome pattern in childhood acute non lymphocytic leukemia. Blood, 60:389, 1982.
7. Larson, R. A., Kondo, K., Vardiman, J. W., et al.: Evidence for a 15; 17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. Am. J. Med., 76:827, 1984.
8. Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T. et al.: French-American- - British (FAB) classification of acute lymphoblastic leukemia. Concor- dance among observers and clinical correlations. Br. J. Haematol. 47: 553, 561, 1981.
9. Bennett, J. M. Catovsky D. Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A.G., Galnick H. R., Sultan G.: Proposal for the classification of the - acute leukemias. Br. J. Haematol. 33: 451 - 458, 1976.
10. Gilman P. A., Jackson D. P. Guild H. G.: Congenital agranulocytosis: prolonged survival and terminal acute leukemia. Blood 36:576, 1970

11. Gatti R.A., Good R. A.: Ocurrence of malignancy in immuno deficiency diseases, Cancer 28:89, 1971.
12. Ten Bessel R.W. et al.: The development of malignancy in the course of the Aldrich Syndrome. J. Pediatr. 68:761, 1966.
13. Rosner F., Lee S. L.: Downs syndrome and acute leukemia: Myeloblastic or lymphoblastic? Am. J. Med. 53:203, 1972.
14. Bloom G. E., et al.: Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia. N. England J. Med. 274:8, 1966
15. Bloomfield, C. D. and Brunning, R.D.: Acute leukemia as a terminal event in non leukemic hematopoietic disorders. Sem. Oncol. 3:279, 1976.
16. Vigliani, E.C. and Saita, G.: Benzene and leukemia. N. England J. Med. 271: 872, 1964.
17. Rosner, F., and Grunwald, H.: Hodgkins Disease terminating in acute Leukemia. Report of 8 cases and review of the literature. Am. J. - Med. 58:339, 1975.
18. Braver M. J., Dameshek, W.: Hipoplastic anemia and myeloblastic leukemia following chloramphenicol therapy. N. Engl. J. Med. 277:1003, 1967.
19. Court-Brown, W. M., and Abbott, J. D.: The incidence of leukemia in ankylosing spondylitis treated with X-Rays. Lancet I:1283, 1955.
20. Brill, A. B. Tomonaga, M. and Heyssel, R. M.: Leukemia in man following exposure to ionizing irradiation: Summary of findings in Hiroshima and Nagasaki and comparison to other human experience. Ann. Intern Med. 50:590, 1962.
21. Baccarani, M. Corbelli, G. Amadori, S. et. al.: Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: Pronostic features and outcome of therapy. Blood 60:677, 1982.
22. Cheesells, J. M., Hardisty, H. M., Rapson, N. T. et al.: Acute Lymphoblastic leukemia in children: Classification and prognosis. - Lancet. 2:1307 - 1309, 1977.

23. Sharen Passe, M.S., Valerie Mike, Ph E, Roland Mertelsmann, M.D. et al.: Acute nonlymphoblastic leukemia. Prognostic factors in adults with long term follow-up. Cancer. 54:2741-2750, 1984.
24. Keating, M. J., Smith T.L., Geham E. A. et al.: Factors related to length of complete remission in adult acute leukemia. Cancer - 45: 2017 - 2029, 1980.
25. Freireich, E.J., Keating, M., Cabanillas, F. Barlogie H.: The Hematologic Malignancies. Cancer 54:2741 -2750, 1984.
26. De Vita V. T., Hellman, S., Rosenberg, S. A. Cancer Principles and practice of oncology. 2nd. Edition. Philadelphia, J. B. Lippincott Company. 1985. Vol. 2 pp. 1711 - 1737.
27. Omura, G. A. Moffitt, S., Vogler W. R. Salter, M.M.: Combination - Chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. Blood 55:199, 1980.
28. Mc Credie K. B., Bodey, G. P., Freireich, E. J. et al.: Chemoinmuno-therapy of adult acute leukemia. Cancer 1981; 47:1256-1261
29. Wiernik, P.H.: Leukemia and Lymphoma. New York. Churchill - Livingstone. 1985, Vol 4 pp. 35 - 62.
30. Yates J. Glidewell, O. Wernik, P. et al.: Cytosine arabinoside with daunorubicina or adriamicina for therapy of acute myelocitic - leukemia. Blood 60: 454, 1982.
31. Gale, R. P., Foon, K. A., Cline, M. J., Zigelboim, J.: And The - UCLA Acute leukemia Study Group: Intensive Chemotherapy for acute myelogenous leukemia. Ann. Inter. Med. 94:753, 1981.
32. Hughes, E.T. et al.: Successful Chemoprophylaxis for pneumocystis carinii pneumonitis. The N. Engl. J.of Med. 297: 1419 - 1426, 1977.
33. Wilson, J.M., Guiney, D. G.: Failure of oral Trimethoprim-Sulfame-
thoxazole prophylaxis in acute leukemia. The N. Engl. J. of Med. 306: 16, 1982.