

Apoyado

11237

rej

97



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Hospital General Centro Médico La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

LEUCEMIA AGUDA MIELO BLASTICA
EVALUACION TERAPEUTICA

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el Título de

PEDIATRIA MEDICA

presenta

DRA. PATRICIA MONTERO GONZALEZ



I.M.S.S.

México, D F.

Maria Elena Zarzosa Morales
Asesora: Dra. Maria Elena Zarzosa Morales

FALLA DE ORIGEN

Febrero 1989



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.

I N D I C E

1.- TITULO DEL PROYECTO.....	1
2.- OBJETIVO DE LA INVESTIGACION.....	2
3.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	3
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
5.- HIPOTESIS.....	10
6.- MATERIAL Y METODO.....	11
7.- ASPECTOS ETICOS.....	14
8.- RESULTADOS.....	15
9.- DISCUSION.....	30
10.- CONCLUSIONES.....	36
11.- BIBLIOGRAFIA.....	37

1.- TITULO DEL PROYECTO:

"LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA, EVALUACION TERAPEUTICA"

2.- OBJETIVO DE LA INVESTIGACION:

Evaluar los resultados obtenidos en el tratamiento - de la Leucemia Aguda Mieloblástica en el Servicio de Hematología Pediátrica en base a: porcentaje de remisión completa, sobrevida libre de enfermedad, morbimortalidad y - frecuencia de recaídas.

3.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) es una neoplasia hematológica maligna con proliferación clonal de mieloblastos y otras células inmaduras. La infiltración de la médula ósea (MO) por estas células leucémicas altera la hematopoyesis normal, que se traduce como anemia, granulocitopenia y trombocitopenia. Si se deja la evolución natural de la enfermedad, es decir sin tratamiento, el trastorno es rápidamente fatal con una supervivencia media de dos meses. La muerte frecuentemente ocurre por infección, hemorragia o ambas ⁽¹⁾.

La clasificación ampliamente aceptada es la descrita por el Comité Franco-Americano-Británico (FAB) y que describe seis subtipos originalmente; tres formas con diferenciación granulocítica: La M1 o mieloblástica, forma sin diferenciación; M2 con evidencia de diferenciación granulocítica y la M3 con promielocitos. La M4 es denominada mielomonocítica, forma heterogénea con menos del 20 % de componente granulocítico. La M5 subdividida de acuerdo al predominio de monoblastos en 5a o promonocitos en 5b y la M6 que involucra a los precursores eritroides (2,3).

La Leucemia Aguda Megacariocítica, descrita recientemente gracias a la incorporación de marcadores con anticuerpos de especificidad a glicoproteínas plaquetarias, se ha denominado M7 ⁽⁴⁾.

La incidencia de la LAM tiene un predominio en la edad adulta, sin embargo ningún grupo de edad escapa al padecimiento. La frecuencia de presentación en la edad pediátrica se observa en menores de dos años y mayores -

de diez, éste último grupo ocupa un 50% de los casos⁽⁵⁾.

El objetivo de la terapéutica en la LMA es erradicar las células leucémicas y reestablecer la hematopoyesis normal, éste propósito sólo se logra con la administración de altas dosis de drogas antileucémicas. El tratamiento se divide en dos fases: 1) inducción a la remisión, que busca reducir el número de células leucémicas a un nivel que clínicamente no se detecte y se sabe que cuando se tiene una masa tumoral de 10^{12} en esta fase se puede reducir a 10^9 . 2) fase de postremisión que busca reducir aún más la masa tumoral y evitar recaídas⁽⁶⁾.

Los intentos iniciales fueron en base a monoterapia con drogas que se consideraron efectivas en la Leucemia Linfoblástica: methotrexate, vincristina, prednisona y 6 mercaptopurina, sin embargo el porcentaje de remisiones fué en general del 20% o menor. Con el empleo de dos o más drogas, es decir poliquimioterapia, se observó una leve mejoría. Por ejemplo con prednisona, vincristina, methotrexate y 6-mercaptopurina (POMP) se obtuvo un porcentaje del 30% aproximadamente en las diversas series publicadas^(7,8).

En los últimos 15 años los avances más significativos en la terapéutica farmacológica son la incorporación del arabinósido de citosina ó citarabina (Ara-C), así como de las antraciclinas en especial la daunomicina o daunorrubicina y la adriamicina o doxorubicina^(9,10,11).

La daunomicina (DNR) al utilizarse como agente único ha mostrado la respuesta más efectiva con un porcentaje de remisión completa entre el 40 y 50% en varias series, en dosis de 45 a 70 mg/m² por tres días consecutivos; -

incluso se ha preconizado como droga de elección única - en la LAM M3^(12,13). El Ara-C como agente único reportó un 25% de remisiones, en dosis de 100 a 200 mg/m², dos - dosis diarias o en infusión continua de cinco a siete -- días⁽¹⁴⁾.

Cuando se combinó el Ara-C con otros agentes tales - como 6-mercaptopurina y 6-tioguanina obtuvo del 35 al 50 % de remisiones; con vincristina, prednisona y ciclofosfemida (COAP) se logró hasta un 50%, agregando un antra-cíclico a los esquemas el porcentaje se elevó hasta a un 60%^(15,16).

Posteriormente se combinó el Ara-C con la daunomicina, esquema que ha dado los mejores resultados en la inducción a la remisión, en curso de siete días el primero y tres días el segundo, logrando del 60 al 85% de remisiones. Esquemas de Ara-C por cinco días han reportado efectividad semejante pero suelen requerir mayor número - de cursos para lograr la remisión; y al prolongarse el - medicamento por diez días no se ha observado un incremento en la duración o porcentaje de la remisión. Así mismo la asociación de 6-tioguanina no modifica la respuesta - (17,18).

Después de lograr la remisión completa el objetivo - es prevenir la recaída, para ello se han descrito varias formas de quimioterapia postremisión: 1) consolidación, - que es administrar uno o más ciclos poco después de lo-- gurar la remisión; 2) intensificación temprana y tardía - que se administra seis y doce meses después de la remi-- sión, y produce mielodepresión severa a diferencia de la fase denominada de 3) mantenimiento. La efectividad para mantener la remisión aún es controversial y su uso no

es universal (1,6).

Los estudios aleatorios de la fase de consolidación que muestran mayor sobrevida libre de enfermedad son pocos y estadísticamente no significativos (19,20). Estudios no aleatorios reportan que la consolidación ofrece de uno a dos años en la duración de la remisión y sobrevida libre de enfermedad de cinco años del 10 al 25% en adultos y en más del 45% en niños (21,22,23). Los agentes utilizados son los mismos que se administran para la remisión, incrementando la dosis.

La quimioterapia de mantenimiento generalmente usa ciclos de Ara-C con 6-tioguanina o daunomicina, pero en estudios controlados y no controlados no han mostrado un beneficio real (24,25).

La intensificación en ciclos repetidos ha demostrado prolongar la remisión en algunos estudios no controlados, fundamentalmente en niños, debido a que los adultos toleran menos las dosis altas de agentes diferentes a los recibidos previamente (6,26).

Cuando se presenta la recaída la oportunidad de lograr una nueva remisión depende del esquema inicial, de la respuesta al mismo y de la duración de la remisión previa. Con las dosis habituales de Ara-C y DNR o análogos de ésta como la amacrina, adriamicina o mitoxantona, se obtiene del 25 al 50% de segundas remisiones; las dosis altas de Ara-C, 3 g/m^2 de cuatro a seis días, sólo o en combinación con otras drogas, incrementan las remisiones de 50 a 70% (27,28,29). Resultados semejantes se han reportado con dosis intermedias (30), desafortunadamente estos esquemas conllevan también mayor toxicidad.

La afección del sistema nervioso central (SNC) es debida a infiltración de las células leucémicas a las meninges y se reporta una incidencia del 5 al 10%, en especial a los pacientes con las variedades M4 y M5. En base a lo anterior la profilaxis a SNC con quimioterapia y radioterapia no se contempla como para la leucemia linfoblástica, y solo se recomienda en algunos estudios para los subtipos mencionados, con Ara-C y/o methotrexate solos o con radioterapia (31,32).

La inmunoterapia constituye otro intento de terapia postremisión, con agentes solos o en combinación para aumentar la actividad antileucémica: BCG, Corynebacterium parvum, interferón, extracto de metanol, para inmunidad inespecífica, que hasta el momento no han mostrado efectividad (33).

Otros agentes lo constituyen aquellos capaces de inducir diferenciación celular in vitro, el ácido retinoico y dosis bajas de Ara-C han mostrado tal efecto, pero los resultados in vivo se encuentran en fase de experimentación (34).

Los factores propios del paciente y de la enfermedad que pueden ser útiles como valor pronóstico para la respuesta al tratamiento aún son punto de discusión. El primero en relevancia es la edad; los estudios reportan mayor porcentaje de remisión en los jóvenes, aunque el a-dulto al lograr la remisión no varía la duración de la misma en forma significativa con respecto a los primeros (35,36). Los subtipos de la clasificación de la FAB son de valor limitado; los pacientes con subtipos M2 tienen un mejor pronóstico, el subtipo M3 se asocia a trastornos de la coagulación que dificulta su manejo (37). Los -

valores relacionados con la masa tumoral, como la cuenta de leucocitos, no ha demostrado aplicación clínica en todos los estudios^(38,39).

Si bien se ha logrado un incremento en el porcentaje de remisiones en los últimos años, la duración media de ésta se mantiene entre nueve a 15 meses; en algunas series 20 a 40% de los pacientes continúan en remisión-- por dos o más años. El trasplante de médula ósea ha mostrado ser útil en algunos pacientes en los cuales la quimioterapia es relativamente ineficaz^(6,7).

En el futuro el tratamiento de la LAM requiere del desarrollo de métodos más sensibles para la detección de leucemia residual y la intensificación temprana puede ser la clave para lograr la curación⁽¹⁾.

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, es centro de referencia por lo que maneja una población importante de pacientes con el diagnóstico de LAM. Hasta el momento se desconocen los porcentajes de remisión completa, sobrevida libre de enfermedad, la morbimortalidad y frecuencia de recaídas que se han obtenido con los esquemas de quimioterapia utilizados.

5.- HIPOTESIS:

Los resultados obtenidos en el tratamiento de la Leu-
cemia Aguda Mieloblástica en nuestro medio son iguales a
los reportados en la literatura.

6.- MATERIAL Y METODO:

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de LAM admitidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza en el periodo comprendido del 1° de Agosto de 1981 - al 31 de Diciembre de 1987.

Se seleccionaron los expedientes clínicos con los siguientes:

a) Criterios de inclusión: el expediente de todo paciente de uno u otro sexo, entre cero y 16 años de edad - con el diagnóstico de LAM de acuerdo a la clasificación - morfológico de la FAB en aspirado de médula ósea.

b) Criterios de no inclusión: expedientes de pacientes en fase blástica de Leucemia Granulocítica Crónica y Síndrome Dismielopoyético en fase de transformación.

c) Criterios de exclusión: expedientes que por estar incompletos no permiten recabar la información requerida en el estudio.

De cada expediente se tomaron los siguientes datos - para el estudio en base a:

A) Remisión completa: de acuerdo a los criterios decritos por Rai y Cols⁽¹⁷⁾ se considera remisión completa una médula ósea con menos de 5% de blastos, celularidad normal, así como granulopoyesis, eritropoyesis y trombopoyesis. En sangre periférica hemoglobina superior o igual a 11 g/dl, neutrófilos absolutos superiores o iguales a 1,500 y plaquetas superiores o iguales a 100,000. Ausen--

cia de signos y síntomas atribuibles a la leucemia (ataque al estado general, hipertermia, visceromegalias, adenomegalias, hemorragia, etc.).

Remisión parcial: incluye mejoría clínica del paciente y aspirado de médula ósea con blastos entre 5 y 10%.

Falla: cuando no existe modificación del cuadro clínico, hay progresión de la enfermedad o defunción durante el tratamiento de inducción.

Para evaluar este punto se tomaron:

- Fecha de diagnóstico.
- Clasificación de acuerdo a la FAB.
- Fecha de inicio de quimioterapia.
- Esquema de inducción a la remisión administrado y número de ciclos administrados.
- Fecha en que se documentó la remisión completa, parcial o falla.

B) Sobrevida libre de enfermedad: se define como el tiempo desde la obtención de la remisión completa hasta la primera recaída, ya sea hematológica o extrahematológica (piel, SNC, pulmón, etc.) documentado por aspirado de médula ósea, citología y/o biopsia.

Para evaluar esto, se tomó:

- Fecha de remisión completa.
- Fecha de recaída hematológica o extrahematológica.

C) Morbimortalidad: en este punto se consideran efectos secundarios a la quimioterapia, tanto generales como son alopecia, náuseas, vómitos y mucositis; como orgánicos tales como hepatotoxicidad evaluadas por pruebas de -

funcionamiento hepático (bilirrubinas, transaminasas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, etc.) y nefrotoxicidad evaluada con química sanguínea (creatinina, urea, ácido úrico, etc.). Para evaluar este punto se tomaron -- los siguientes datos:

- Efectos secundarios del agente quimioterápico.
- Fecha de defunción.
- Causa de la defunción.

D) Frecuencia de recaídas: para evaluar este punto - se tomaron en cuenta:

- Fecha de recaída.
- Sitio de recaída.

Una vez obtenidos los datos se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva:

- Análisis porcentual de los datos.
- Medidas de frecuencia (tendencia central).
- Curvas de probabilidad de sobrevivencia de Kaplan y -- Meier (40).

7.- ASPECTOS ETICOS.

Desde el punto de vista ético, el estudio no requiere la autorización del paciente debido a que se trabajó con expedientes clínicos, guardando la confidencialidad de los datos, y la información obtenida solo será utilizada para los fines del estudio.

8.- RESULTADOS:

Se revisaron 66 expedientes de pacientes con diagnóstico de LAM. Se encontraron 37 pacientes del sexo masculino y 29 del femenino con una relación M:F de 1.2:1. La edad de los pacientes se encontró entre los cuatro meses y los 16 años, con una moda a los seis años y otra a los 15 años (Figura 1).

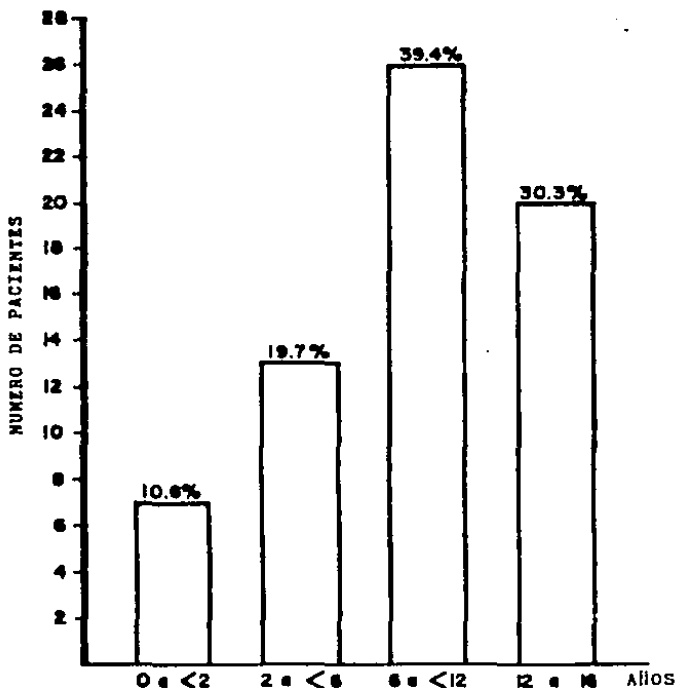


Figura 1. Leucemia Aguda Mieloblástica. Distribución por edades.

La distribución por subtipos de acuerdo a la clasificación de la FAB, mostró que el mayor porcentaje corresponde a las variedades M1 y M4. No encontramos en el estudio M6 y M7 (Figura 2).

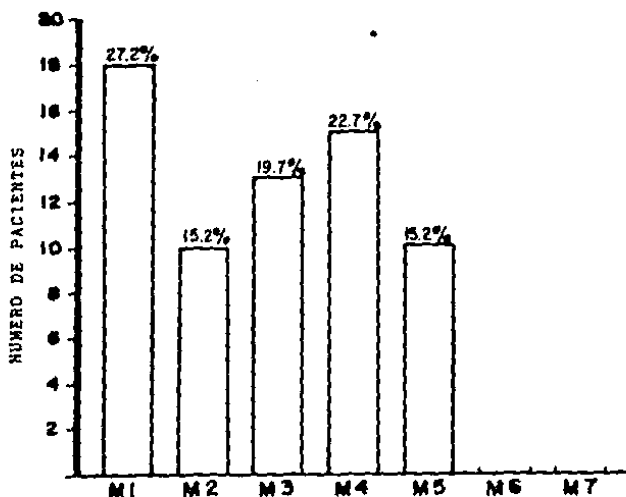


Figura 2. Leucemia Aguda Mieloblástica. Distribución por subtipos de acuerdo a la clasificación de la FAB.

Los pacientes se distribuyeron en cinco grupos de acuerdo al esquema de tratamiento que recibieron. Los esquemas y sus dosis se describen a continuación:

1) ARA-C/DNR (7X3)

Arabinocido de citosina 100-120 mg/m² cada 24 horas, en infusión continua por vía intraveno-

sa (IV) por siete días.

Daunomicina (adriamicina) 30 mg/m², IV, los días 1, 2, 3 ó 5, 6 y 7 del ciclo.

2) ARA-C/DNR (5X2)

Arabinocido de citosina 100-120 mg/m² cada 24 horas, en infusión continua IV por cinco días.

Daunomicina (adriamicina) 30 mg/m² IV los días 4 y 5 del ciclo.

3) V.A.P.A.

Vincristina 2 mg/m² IV día 1.

Adriamicina 30-40 mg/m² IV día 1.

Prednisona 40 mg/m² vía oral cada 24 horas días 1 al 5.

Ara-C 100-120 mg/m² cada 24 horas en infusión continua IV días 1 al 5.

4) MINI COAP

Ciclofosfamida 120 mg/m² IV días 1 a 4, 14 a 18, 28 a 31.

Ara-C 120 mg/m² IV días 1 a 4, 14 a 18, 28 a 31.

Vincristina 2 mg/m² IV días 1, 7, 14, 21 y 28.

Prednisona 60 mg/m² vía oral cada 24 horas días 1 al 18.

5) OTROS

COAP

Ciclofosfamida 120 mg/m² cada 24 horas días 1 al 5.

Vincristina 2 mg/m² IV día 1.

Ara-C 120 mg/m² en infusión continua IV ca-

da 24 horas días 1 al 5.

Prednisona 60 mg/m² vía oral cada 24 horas - días 1 al 5.

ARA-C/DNR/TIOGUANINA

Arabinocido de citosina 120 mg/m² en infusión continua IV cada 24 horas días 1 al 5.

Daunomicina (edriamicina) 30 mg/m² IV días 4 y 5.

Tioguanina 100 mg/m² vía oral cada 24 horas días 1 al 5.

Del total de 66 pacientes del estudio, 38 alcanzaron remisión completa (57.5%), cinco pacientes remisión parcial (8.0%) y en 22 pacientes (33.0%) se consideró falla al tratamiento. Los resultados de la fase de inducción a la remisión por esquema se muestran en el cuadro No. 1

CUADRO NO. 1
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA. INDUCCION A LA REMISION .
RESULTADOS POR ESQUEMA

ESQUEMA	R.C.		R.P.		FALLA		ABANDONO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
ARA-C/DNR (7X3)	9	52.9	1	5.9	6	35.3	1	5.9	17	100
ARA-C/DNR (5X2)	4	28.6	2	14.3	8	57.1	-	-	14	100
V.A.P.A.	11	73.3	1	6.7	3	20.0	-	-	15	100
MINICOAP	8	88.9	-	-	1	11.1	-	-	9	100
OTROS	6	54.5	1	9.1	4	36.4	-	-	11	100

En el mismo cuadro observamos que el mayor porcentaje de respuestas se encontró en el grupo 4 (8/9) con 88.9

%, sin embargo debe tomarse en cuenta que este grupo es el que menor número de pacientes tuvo. El esquema con menor respuesta fue el correspondiente al grupo 2 con un 28.6% de remisiones completas y 51.1% de fallas. Los otros tres grupos mostraron entre el 50 y 70% de remisiones completas y del 20 al 35% de fallas.

El promedio de ciclos requeridos para lograr la remisión completa (R.C.) fue menor para el grupo 4 que sólo requirieron de un ciclo para lograr la remisión, a diferencia de los grupos 2 y 3 que requirieron mayor número de ciclos (cuadro No. 2).

CUADRO NO. 2
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA, INDUCCION A LA REMISION.
NUMERO DE CICLOS POR ESQUEMA

ESQUEMA	REMISION COMPLETA NO. DE CICLOS(Mo*)	REMISION PARCIAL NO. DE CICLOS
ARA-C/DNR (7X3)	1	1
ARA-C/DNR (5X2)	1	2 y 3
V.A.P.A.	2	2
MINICOAP	1	-
OTROS	1	4

*Mo = Moda

Para valorar la sobrevida libre de enfermedad se utilizaron las curvas de Kaplan y Meier para cada esquema: el grupo 1 presentó 20% de sobrevida a doce meses (Figura 3); el grupo 2 con 45% de probabilidad de sobrevida a 43 meses (figura 4); grupo 3 con 20% de sobrevida a 63 meses (figura 5); grupo 4 con 30% a 27 meses (figura 6) y grupo

5 con 50% de sobrevivida a 62 meses (figura 7).

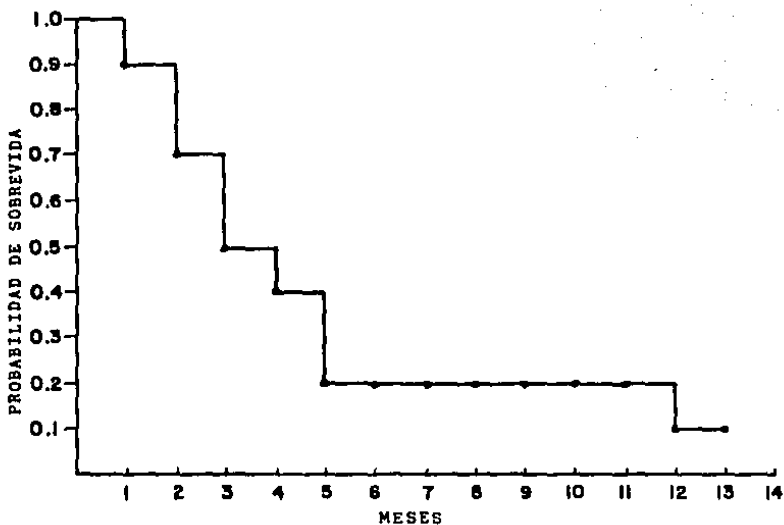


Figura 3. Leucemia Aguda Mieloblástica. Grupo 1. Curva de Sobrevivida. Esquema: Ara-C/DNR (7X3).

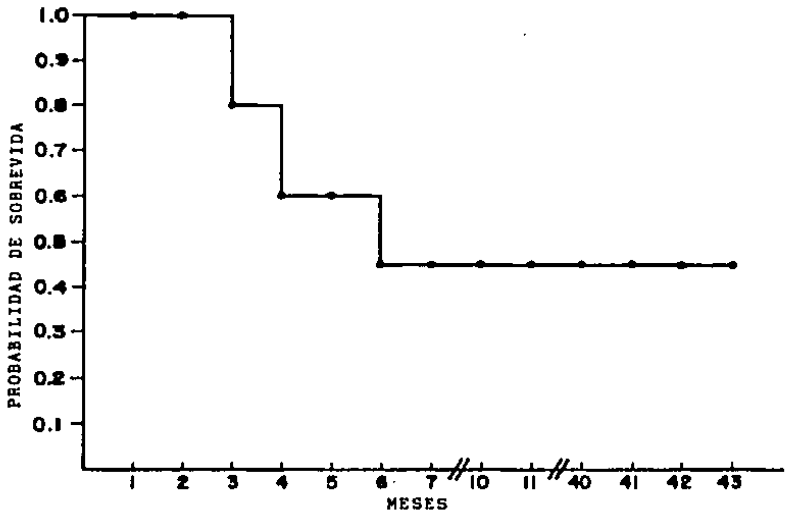


Figura 4. Leucemia Aguda Mieloblástica. Grupo 2. Curva de sobrevivencia. Esquema: Ara-C/DNR (5X2).

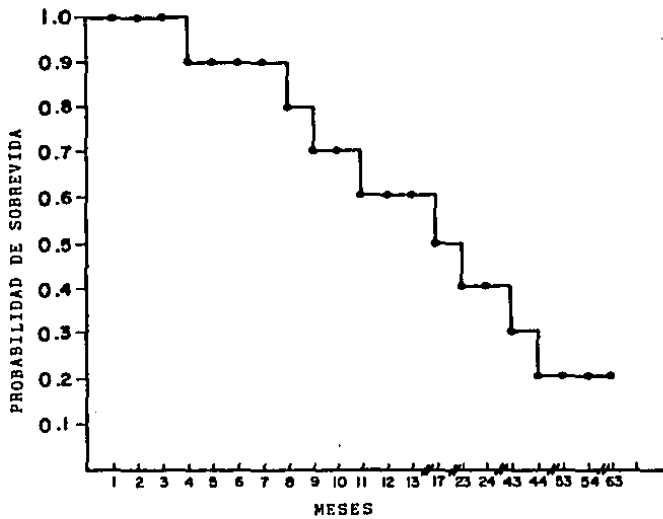


Figura 5. Leucemia Aguda Mieloblástica. Grupo 3. Curva de sobrevivencia. Esquema: V.A.P.A.

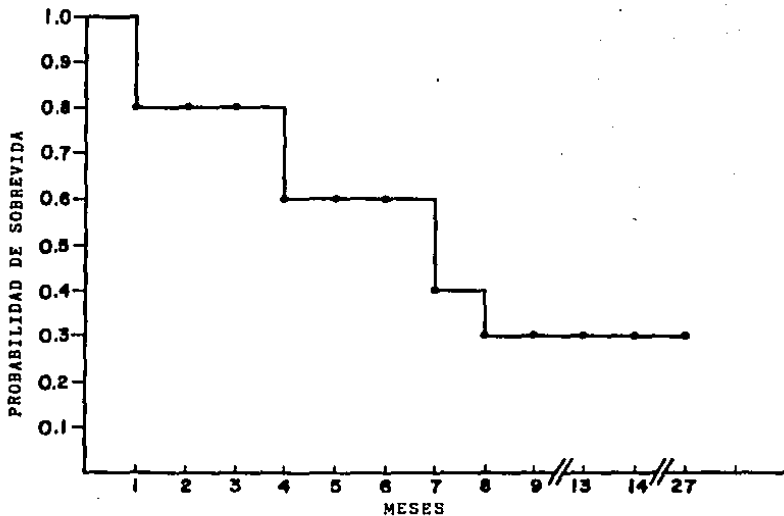


Figura No. 6. Leucemia Aguda Mieloblástica. Grupo 4. Curva de Sobrevida. Esquema: MINICOAP.

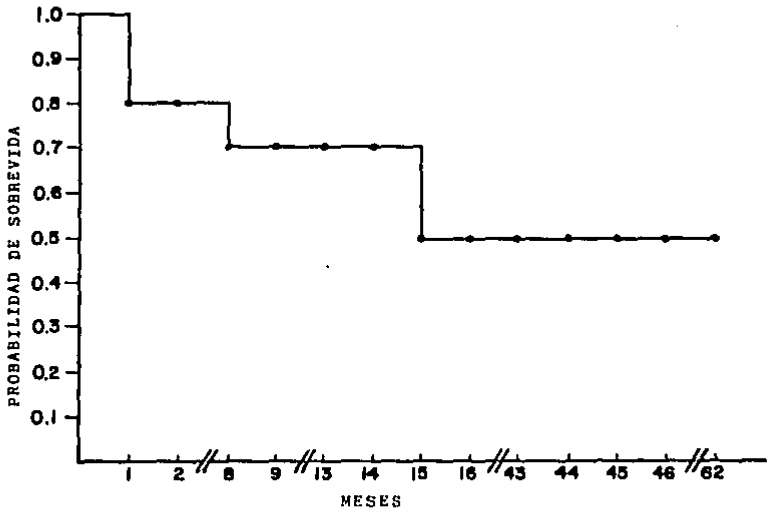


Figura No. 7. Leucemia Aguda Mieloblástica. Grupo 5. Curva de Sobrevida. Esquema: OTROS.

La morbilidad por esquema muestra 100% de alopecia - para todos los grupos, vómito en el 68% de los pacientes (39/66) de grado moderado en la mayoría de los casos, -- que no requirió tratamiento. El mayor porcentaje se presentó en el grupo 2. Estado nauseoso en el 65.1% de los - casos y el mayor porcentaje se encontró en el grupo 3. La mucositis apareció en el 18% de la población estudiada (- 12/66) (Cuadro No. 3).

CUADRO NO. 3
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA. MORBILIDAD POR ESQUEMA DE
TRATAMIENTO

ESQUEMA	NAUSEA		VOMITO		MUCOSITIS		ALOPECIA		TOTAL DE PACIENTES
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
ARA-C/DNR (7X3)	12	70.6	12	70.6	6	35.2	17	100	17
ARA-C/DNR (5X2)	9	64.3	11	78.6	1	7.1	14	100	14
V.A.P.A.	10	66.6	9	60.0	1	6.6	15	100	15
MINICOAP	5	55.5	6	66.6	1	11.1	9	100	9
OTROS	7	63.8	7	63.6	3	27.2	11	100	11

La mortalidad atribuida al esquema, es decir, que la defunción ocurrió durante la aplicación del mismo, mostró que el grupo 2 tuvo el mayor porcentaje con 21.4%, seguido del grupo 3 con 13.3% y el grupo 1 con 11.7%. El grupo 5 mostró 9% y en el grupo 4 no hubo muertes atribuibles - al esquema (Cuadro No. 4).

En el grupo estudiado de 66 pacientes hubo 36 defunciones (54.5%) y la causa más frecuente fue la actividad asociada a infección y hemorragia con 44.4% (16/36), seguida de actividad más un proceso infeccioso sistémico 25

% (9/36) (Cuadro No. 5).

CUADRO NO. 4
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA. MORTALIDAD ATRIBUIBLE AL
ESQUEMA

ESQUEMA	TOTAL DE PACIENTES	NO. DE DEFUNCIONES	%
ARA-C/DNR (7X3)	17	2	11.7
ARA-C/DNR (5X2)	14	3	21.4
V.A.P.A.	15	2	13.3
MINICOAP	9	-	-
OTROS	11	1	9.0

CUADRO NO. 5
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA. MORTALIDAD TOTAL.
CAUSAS

CAUSA	No.	%
1. ACTIVIDAD ASOCIADA A:		
INFECCION:		
SEPTICEMIA	9	25.0
HEMORRAGIA:		
INTRACRANEANA	3	8.3
C.I.D.*	3	8.3
INFECCION Y HEMORRAGIA:	16	44.4
2. HEMORRAGIA:		
INTRACRANEANA	1	2.8
PULMONAR	1	2.8
3. INFECCION:		
S.I.D.A.**	1	2.8
PULMONAR	1	2.8
4. ACTIVIDAD:		
EXTRAHEMATOLOGICA	1	2.8
TOTAL	36	100.0

*Coagulación Intravascular Diseminada.

**Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

De las 36 defunciones encontradas en el estudio el mayor porcentaje fue para el grupo 3 con 66.6%, los grupos 2, 4 y 5 tuvieron un porcentaje muy similar con promedio del 52% y el grupo 1 es el que menor porcentaje presentó con 47% (4/6) (Cuadro 6).

CUADRO NO. 6
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA. MORTALIDAD TOTAL POR
ESQUEMA

ESQUEMA	TOTAL DE PACIENTES	NO. DE DEFUNCIONES	%
ARA-C/DNR (7X3)	17	8	47.0
ARA-C/DNR (5X2)	14	7	50.0
V.A.P.A.	15	10	66.6
MINICOAP	9	5	55.5
OTROS	11	6	54.6

Del total de 66 pacientes, 24 presentaron recaída hematológica, que correspondió a un 36.3%. Extrahematológica en dos pacientes (3.0%) y en cinco pacientes (7.5%) -- coincidieron ambos tipos.

La participación extrahematológica prácticamente se presentó a SNC, con mayor porcentaje en la variedad M4 -- (3/66) que corresponde a un 4.54%, y el total de recaídas a SNC en el grupo fue 9.08%. Sólo se presentó un caso de recaída a testículo (Cuadro No. 7).

CUADRO NO. 7
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA. RECAIDA A SNC POR
SUBTIPOS (FAB)

SUBTIPO	TOTAL DE PACIENTES	NO. DE PACIENTES	%
M1	18	2	3.03
M2	10	-	-
M3	13	-	-
M4	15	3	4.54
M5	10	1	1.51
M6	-	-	-
M7	-	-	-
TOTAL	66	6	9.08

Al momento de finalizar el estudio, once pacientes -
continuaban vivos y en remisión completa; tres pacientes
en los grupos 2, 3 y 4 y un paciente en los grupos 1 y 5.
Tres pacientes se encontraron vivos en actividad, dos del
grupo 1 y uno del grupo 3. En ningún grupo se observó a--
bandono de tratamiento. Hubo 14 altas en actividad, dos -
altas en remisión completa y 36 defunciones que ya se men-
cionaron (Cuadro No. 8).

CUADRO NO. 8
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA. EVOLUCION DE LOS PACIENTES
AL CONCLUIR EL ESTUDIO

ESQUEMA	VIVO EN R. C.	VIVO EN ACTIVIDAD	A L T A S ACTIVIDAD	REMISION	DEFUN CIONES
ARA-C/DNR (7X3)	1	2	6	-	8
ARA-C/DNR (5X2)	3	-	4	-	7
V.A.P.A.	3	1	-	1	10
MINICOAP	3	-	1	-	5
OTROS	1	-	3	1	6
TOTAL	11	3	14	2	38

9.- DISCUSION:

La Leucemia Aguda Mieloblástica se presenta en la edad pediátrica con mayor frecuencia en menores de dos años y mayores de diez, ocupando éste último grupo el 50% de los casos. Los resultados de nuestro estudio muestran un porcentaje mayor en edad escolar con 39.4 % de los casos y sólo 10.5 % en menores de dos años. Estas cifras reflejan que en nuestro medio la edad de presentación es diferente y por lo tanto habría que tener en cuenta el dato para el control de este grupo de edad, además de los mencionados por la literatura. Es importante señalar también que los datos obtenidos corresponden a una Institución, - que si bien tiene la característica de ser un Hospital de concentración, no corresponde a cifras totales con valor epidemiológico. Es necesario realizar un estudio epidemiológico a nivel nacional para conocer la incidencia y frecuencia real de la enfermedad en la edad pediátrica. Con respecto al sexo, no encontramos diferencia a lo reportado en la literatura.

En la literatura las variedades M1 y M2 de la clasificación de la FAB ocupan el 50% de los casos, seguidas - de la M4 con un 25%; en el presente estudio se encontró una proporción semejante.

El tratamiento de la LAM con monoterapia lograba sólo entre un 10 y 45% de remisiones completas, según Freedman y Cols. Los mismos autores en 1968 iniciaron la combinación de drogas antineoplásicas en la fase de inducción a la remisión, incrementando los porcentajes de remisiones completas, sin prolongar la sobrevida de los pacientes que era de 1.2 meses⁽⁸⁾.

El esquema conocido como Ara-C-DNR (7X3) es con el - que mayor porcentaje de remisiones completas se obtiene, que van del 60 al 80% según las series publicadas (1,6,7, 14,17) y el rango de duración de la remisión de nueve a - dieciséis meses con una sobrevida media a dos años del 20 al 40%. Los datos del presente estudio muestran remisiones completas en el 52.9% y fallas 35.3%. La sobrevida a doce meses fue sólo del 20%, datos que se encuentran por abajo de lo reportado por otros autores. Si comparamos -- las dosis recomendadas en la literatura (Ara-C 200 mg/m² y DNR 45 a 70 mg/m²) podemos suponer que nuestros resultados son inferiores debido a la utilización de dosis menores de ambas drogas.

La combinación de Ara-C por cinco días y un antracíclico por dos días se ha utilizado y analizado en varios reportes, mostrando menor efectividad que el esquema anterior, además de requerir mayor número de ciclos para lograr la remisión y menor promedio de sobrevida. En nuestra población el porcentaje de remisión completa fue de - 28.6% con 57.1% de fallas, cifras que coinciden con la de otros autores y muestran la poca utilidad que ofrece el - esquema en el tratamiento de la entidad.

La combinación de quimioterápicos denominada VAPA se utilizó por primera vez en 1980 por Weinstei⁽²⁶⁾ en pacientes de cero a 17 años con 73% de remisiones completas y promedio de sobrevida de siete a 49 meses, con una media de doce. En 1983, los mismos autores reportan un estudio incluyendo mantenimiento con terapia secuencial múltiple, en donde obtuvieron los mismos porcentajes de remisión completa pero incrementaron las probabilidades de sobrevida con 53% a tres años en pacientes menores de 16 años. Nuestros resultados para este esquema son similares

a los descritos con 73% de remisiones completas y sólo 3% de fallas, pero la sobrevida del 50% a 17 meses, es inferior a la mencionada por los autores⁽²¹⁾.

El MINICOAP en este estudio muestra un 88% de remisiones completas y 11% de fallas con 50% de sobrevida a siete meses. Es conveniente señalar que el tamaño de la muestra para este grupo es escaso y por el valor estadístico dudoso, ya que sólo incluye nueve pacientes y posterior a la remisión completa los pacientes recibieron terapia secuencial múltiple como tratamiento de mantenimiento durante tres años.

El grupo denominado "OTROS" incluye once pacientes que recibieron tres esquemas diferentes, por lo que no es posible realizar una comparación con los estudios publicados anteriormente.

La toxicidad de los esquemas reporta 100% de alopecia reversible, náuseas, vómitos de grado leve a moderado, así como mucositis hasta en un 37% de los casos. En nuestro grupo encontramos alopecia, náuseas y vómitos en la misma proporción pero la mucositis en 18% de los casos únicamente. Este dato pudiera estar relacionado también con dosis inferiores de los quimioterápicos utilizados en nuestra población.

Los procesos infecciosos se han reportado entre el 30 y 50% de los pacientes para los diferentes esquemas⁽⁸⁾, y se insiste en la necesidad de apoyo transfuncional de granulocitos⁽³⁹⁾, en el VAPA, por ejemplo, refieren que en el 50% de los casos se realizó de esta manera en un promedio de ocho días además del tratamiento antimicrobiano en el periodo de máxima mielodepresión. En nuestro es-

tudio los procesos infecciosos fueron causa importante de mortalidad asociada a la actividad del padecimiento en el 25% de los casos, o bien aunada a hemorragia en el 44%, - lo cual se considera como de falta de calidad en el tratamiento de apoyo en estos casos y que influye predominantemente en los resultados.

La participación extrahematológica fue casi exclusivamente a SNC con 9% del total de pacientes estudiados, - porcentaje acorde a lo reportado en la literatura⁽³¹⁾, incluyendo en los subtipos con componente monocítico (M4 y M5), aunque también se presentó en la M1, esto justifica la toma de muestras periódicas de LCR a fin de analizarlas y detectar a tiempo una infiltración a éste nivel, no sólo en las variedades monocíticas, sino en las que se ha comprobado que puedan cursar con ésta -- complicación.

Los resultados obtenidos en el presente estudio nos permiten concluir en la necesidad de enfocar la atención y estudio de la enfermedad en varios puntos.

Desde el punto de vista diagnóstico no tenemos diferencia en cuanto a frecuencia de presentación por variedad morfológica, por lo que podemos concluir que se trata de una misma entidad y que éste punto no es importante ni influye en los resultados. Si se tratara de variedades como la M6 o M3, que sabemos que son de mal pronóstico, sería la causa de nuestros resultados inferiores.

En cuanto al tratamiento, el principal objetivo en la fase inicial es lograr una aplasia de la médula ósea a fin de disminuir la mayor cantidad de masa tumoral posible y reestablecer la hematopoyesis normal. Este punto só

lo se ha logrado con dosis suficiente de drogas que sinergizan como es el caso del Ara-C y los antracíclicos, que como antes mencionamos estamos utilizando a dosis menores a las recomendadas, por lo que enfatizamos en la necesidad de incrementar las dosis. Posterior a la remisión, sabemos que existe una masa tumoral, que aún y cuando no da manifestaciones clínicas, con el tratamiento de inducción no se logra abatir totalmente, además del propio crecimiento tumoral, por esta razón muchos autores han incluido en los tratamientos los llamados ciclos de citorreducción temprana o consolidación para otros autores; que consideramos se debe incluir en nuestros tratamientos.

El tratamiento de mantenimiento en la LAM ha sido y continúa siendo motivo de controversias, si es de utilidad o no se ha tratado de demostrar con estudios controlados, sin que hasta el momento exista un estudio que haya demostrado que no deba utilizarse. Nosotros consideramos que, en tanto no se demuestre lo contrario, los pacientes deben mantenerse con esquemas de drogas que se alternen - por un mínimo de 18 meses y un máximo de 24.

La profilaxis a SNC hasta hace algunos años exclusiva para la Leucemia Aguda Linfoblástica y los Linfomas No Hodgkin, al mejorar los tratamientos y prolongar la supervivencia en la LAM se ha comprobado que existe en un 10% de los pacientes, porcentaje que probablemente aumente al incrementar los promedios de supervivencia, por lo que debe protocolizarse en las variedades que se encontraron con mayor frecuencia de infiltración.

Sabemos que al aumentar las dosis de la quimioterapia, los procesos infecciosos y las hemorragias también se presentarán con mayor frecuencia y severidad, por lo -

que el apoyo en el periodo de mielodepresión con transfusión de plaquetas, granulocitos y glóbulos rojos, así como el empleo de esquemas de antibióticos que cubran la mayor parte de los gérmenes, así como antivirales y antimicóticos; y el aislamiento protector del paciente, son puntos fundamentales en el tratamiento integral de la entidad para poder incrementar nuestros resultados.

10.- CONCLUSIONES:

1.- Los resultados obtenidos en el tratamiento de la Leucemia Aguda Mieloblástica en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social son inferiores a los reportados en la literatura.

2.- Es necesario realizar un estudio epidemiológico a nivel nacional para conocer la incidencia real de la enfermedad en nuestro país.

3.- El tratamiento de apoyo en el periodo de máxima mielodepresión es punto fundamental para mejorar los resultados.

4.- Se debe incluir la profilaxis a sistema nervioso central en el tratamiento de la Leucemia Aguda Mieloblástica.

5.- Es necesario realizar un protocolo de tratamiento, con dosis suficientes de agentes quimioterápicos, -- que incluya intensificaciones tempranas y tardías, para mejorar el porcentaje de remisiones completas y prolongar la sobrevida libre de enfermedad.

11.- BIBLIOGRAFIA:

1. Foon K and Gale R. Controversies in the Therapy of Acute Myelogenous Leukemia. *Am J Med* 1982;72:963-74.
2. Gralnick H, Galton D, Catovsky D, et al. Classification of Acute Leukemia. *Ann Intern Med* 1977;87:740-53.
3. Bennet J, Catovsky D, Daniel M, et al. Proposed Revised Criteria for Acute Myeloid Leukemia. *Ann Intern Med* -- 1985;103:626-29.
4. Bennet J, Catovsky D, Daniel M, et al. Criteria for -- the Diagnosis of Megakaryocyte Lineage (M7). A Report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:460-62.
5. Young K and Miller R. Incidence of Malignant Tumors in Children. *J Pediatr* 1975;86:254-60.
6. Champlin R and Gale R. Acute Myelogenous Leukemia: Recent Advances in Therapy. *Blood* 1987;69:1551-62.
7. Gale R. Advances in the Treatment of Acute Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med* 1979;300:1189-199.
8. Freedman M, Finklestein J, Denman G, et al. The Effect of Chemotherapy on Acute Myelogenous Leukemia in Children. *J Pediatr* 1971;78:526-32.
9. Sanchez J. El Arabinocito de Citosina como Droga Polivalente en el Tratamiento de las Leucemias Agudas No - Linfoides. *Sangre* 1986;31:566-73.
10. Kremer W. Cytarabine. *Ann Intern Med* 1975;82:684-88.
11. Young R, Ozols R and Myers Ch. The Anthracyclines Antineoplastic Drugs. *N Engl J Med* 1981;305:139-50.
12. Boiron M, Jacquillat C, Weil M, et al. Daunorubicin - in the Treatment of Acute Myelocytic Leukemia. *Lancet* - 1969;330-33.
13. Arlin Z, Kempin S, Mertelsmann R, et al. Primary Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia Results of Amsacrine and Daunorubicin based Therapy. *Blood* 1984;63:211-2.
14. Gale R and Foon K. Therapy of Acute Myelogenous Leukemia. *Seminars in Hematology* 1987;24:40-54.
15. Carey R, Ribas-Mundo, Ellison R, et al. Comparative -- Study of Cytosine Arabinoside Therapy alone and combined with Thioguanine, Mercaptopurine or Daunorubicine in Acute Myelocytic Leukemia. *Cancer* 1975;36:1560-6.
16. Lewis K, Linman J, Marshall J, et al. Randomized Clinical trial of Cytosine Arabinoside and 6-Thioguanine in remission induction and consolidation of adult Nonlymphocytic Acute Leukemia. *Cancer* 1977;39:1387-96.
17. Rai K, Holland J, Glidewell O, et al. Treatment of Acute Myelocytic Leukemia: A Study by Cancer y Leukemia - Group B. *Blood* 1981;58:10203-12.
18. Preisle H, Davis R, Kirsher J, et al. Comparison of -- three Remission Induction regimens and two Postinduc--

- tion Strategies for treatment of Acute Nonlymphocytic Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B. Blood 1987; 69:1441-49.
19. Vogler W, Winton E, Gordon D, et al. A Randomized Comparison of Postremission Therapy in Acute Myelogenous Leukemia: A Southeastern Cancer Study Group Trial. --- Blood 1984;63:1039-45.
 20. Cassileth P, Bogg C, Bennett J, et al. A Randomized -- Study of the Efficacy of Consolidation therapy in Adult Acute Nonlymphocytic Leukemia. Blood 1984;63:843-47.
 21. Weinstein H, Mayer J, Rosenthal D, et al. Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia in Children and Adults: VAPA Update. Blood 1983;62:315-9.
 22. Creutzig U, Ritter J, Riehm H, et al. Improved Treatment Results in Childhood Acute Myelogenous Leukemia: A report of the German Cooperative Study AML-BFM-78. - Blood 1985;65:298-304.
 23. Machover D, Rappaport H, Schwarzenberg L, et al. Treatment of Acute Myeloid Leukemia with a combination of -- Intensive Induction Chemotherapy, Early Consolidation, Splenectomy and Long-Term Maintenance Chemotherapy. -- Cancer 1984;53:1644-50.
 24. Sauter Ch, Berchtold W, Foop M, et al. Acute Myelogenous Leukemia: Maintenance Chemotherapy after Early Consolidation treatment does not Prolong Survival. Lancet 1984;1:379-82.
 25. Marcus R, Catovsky D, Goldman J, et al. Maintenance -- and Consolidation Chemotherapy in AML. Lancet 1984;1: 686-71.
 26. Weinstein H, Mayer J, Rosenthal D, et al. Treatment of Acute Myelogenous Leukemia in Children and Adults. N -- Engl J Med 1980;303:473-8.
 27. Rees J, Gray R, Swirsky D, et al. Principal results of the medical research council's 8th Acute Myeloid Leukemia Trial. Lancet 1986;2:1236-41.
 28. Herzig R, Wolff S, Lazarus H, et al. High Dose Cytosine Arabinoside Therapy for Refractory Leukemia. Blood 1983;62:361-9.
 29. Hiddeman W, Kretzmann H, Straif K, et al. High Dose Cytosine Arabinoside and Mitoxantrone: A Highly Effective regimen in Refractory Acute Myeloid Leukemia. Blood 1987;69:744-9.
 30. Van Prooijen H, Dekker A and Punt K. The use of intermediate dose Cytosine Arabinoside in the Treatment of Acute Nonlymphocytic Leukemia in Relapse. Br J Haematol 1984;57:291-9.
 31. Law I. and Blom J. Adult Acute Leukemia. Frequency of Central Nervous System involvement in long term Survivors. Cancer 1977;40:1304-6.
 32. Steward D, Keating M, McCredie K, et al. Natural History of Central Nervous System Acute Leukemia in Adults.

- Cancer 1981;47:184-96.
33. Foon K, Smalley R, Riggs Ch, et al. The Role of Immuno therapy Acute Myelogenous Leukemia. Arch Intern Med -- 1983;143:1726-31.
 34. Koeffler H. Induction of Differentiation of Human Acute Myelogenous Leukemia. Blood 1983;62:709-21.
 35. Tricot G, Boogaerts M, Vlietinck R, et al. The role - of Intensive Remission Induction and Consolidation Therapy in patients with Acute Myeloid Leukemia. Br J Haematol 1986;66:37-44.
 36. Pizzo P, Henderson E and Leventhal B. Acute Myelogenous Leukemia in Children : A preliminary report of -- combination chemotherapy. J Pediatr 1976;88:125-30.
 37. Sultan C, Deregnacourt J, Imbert M, et al. Distribution of 250 cases of Acute Myeloid Leukemia according to the FAB Classification and Response to Therapy. Br J Haematol 1981;47:545-51.
 38. Preisler H, Priore R, Azarnia N, et al. Prediction of response of patients with Acute Nonlymphocytic Leukemia to remission induction therapy: Use of Clinical -- Measurements. Br J Haematol 1986;63:625-36.
 39. Estey E, Keating M, McCredie B, et al. Causes of Initial Remission Induction Failure in Acute Myelogenous Leukemia. Blood 1982;60:309-14.
 40. Kaplan EL y Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457.