

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL DEL NIÑO

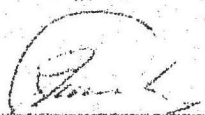
I.M.A.N.

"MANEJO ACTUAL DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA"

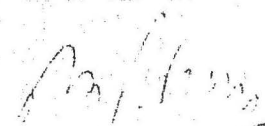
TESIS QUE PRESENTA PARA OPTAR AL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA LA DRA. NORMA PEREZ AMADOR

ASESOR

ASESOR

  
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA  
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATO-  
LOGIA  
HOSPITAL DEL NIÑO I.M.A.N.

  
DRA. CATALINA TABOADA DE REYES  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
HOSPITAL DEL NIÑO I.M.A.N.

  
DR. JOAQUIN CRAVITO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVE-  
STIGACION CIENTIFICA  
HOSPITAL DEL NIÑO I.M.A.N.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

**Biblioteca Central**

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



**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.

IN MEMORIAM

COMO HUMILDE HOMENAJE

A MI PADRE:

SR. RAFAEL PEREZ CONTRERAS.

CON CARIÑO Y RESPETO

A MI MADRE:

ROSA AMADOR VDA. DE PEREZ

A MIS HERMANOS:

CON ETERNA GRATITUD.

CON TERNURA:

A TODOS LOS NIÑOS LEUCEMICOS.

Estos,..... son los primeros pasos  
de una lucha para acallar el grito  
plañidero de estos niños.

Caminante, son tus huellas  
el camino y nada mas.

Caminante, no hay camino,  
se hace camino al andar.....

Antonio Machado.

CON AGRADECIMIENTO:

AL DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA  
POR LA OPORTUNIDAD DE RECIBIR  
SUS VALIOSOS CONOCIMIENTOS EN  
EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA.

CON CARÍÑO:

A LA DRA. CATALINA TABOADA DE REYES  
POR SU CONSTANTE DEDICACION DURANTE  
MI CARRERA HOSPITALARIA.

AL PERSONAL DEL LABORATORIO DE  
HEMATOLOGIA POR SU AMISTAD Y -  
AYUDA DESINTERESADA.

CON ADMIRACION Y RESPETO:

AL DR. BARTOLOME PEREZ ORTIZ  
POR SU ORIENTACION EN LA ELA  
BORACION DE ESTE TRABAJO.

CON AFECTO;

A LA DRA. TERESA LANCHE  
POR SU AUTENTICIDAD E  
INTEGRIDAD.

## I N D I C E .

- I.- INTRODUCCION
- II.- MATERIAL Y METODOS
  - 1.- CUADRO CLINICO
  - 2.- ESQUEMAS DE TRATAMIENTO
- III.- RESULTADOS
- IV.- DISCUSION
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA.

## INTRODUCCION .

La Leucemia Aguda es la enfermedad neoplásica más frecuente de la infancia (1-2-3) y hasta hace algunos años la Leucemia Linfoblástica Aguda, al igual que otros tipos de leucemia, se consideraba como una enfermedad incurable y el tratamiento estaba destinado a un aspecto paliativo sin la esperanza de erradicación de toda la población celular leucémica, con la certidumbre de que las células leucémicas se volverían eventualmente resistentes a todas las drogas a las cuales eran inicialmente sensibles, presentándose entonces recaída de su proceso leucémico y en forma invariable la muerte del paciente. La diferencia de sensibilidad a diversas drogas entre las células leucémicas y las células normales proliferantes más sensibles (Médula ósea y tubo digestivo) es mayor en el caso de la Leucemia Linfoblástica (4), y en años recientes la mejora en los resultados de diversos esquemas terapéuticos, ha sido lo suficientemente impresionante para cambiar radicalmente el enfoque de los médicos tratantes en este campo con respecto a los avances del tratamiento y como resultado de la estrategia integral del mismo. La aplicación a la Leucemia Linfoblástica Aguda humana de los principios terapéuticos basados en la leucemia murina L-1210 transplantable en el animal de experimentación, ha permitido contemplar la perspectiva de que la Leucemia Linfoblástica Aguda humana puede ser "curable" y en la mayoría de las instituciones dedicadas al tratamiento de ésta enfermedad, los pacientes son actualmente tratados con este enfoque.

En el Hospital del Niño I.M.A.N. desde su fundación no había existido uniformidad de criterio para el manejo de los pacientes leucémicos, en virtud de que la responsabilidad de la atención de éstos, recaía indistintamente en los Servicios de Oncología, Hematología o Medicina Interna.

Con la finalidad de uniformar el criterio, desde hace 2 años se responsabilizó al Servicio de Hematología en el manejo de todos los pacientes leucémicos que acudieran al Hospital del Niño I.M.A.N., por tal motivo se elaboró un protocolo de Investigación Clínica que

permitiera valorar en un plazo razonable, cuál esquema terapéutico resultaría el idóneo para el manejo de niños afectados de esta enfermedad en nuestro medio, incluyéndose en los diversos regímenes terapéuticos los adelantos recientes en este campo, que brindarían a nuestros niños leucémicos la posibilidad potencial de "curación" de su proceso o de remisiones prolongadas "libres" de leucemia.

Eramos conscientes al inicio del presente trabajo, de que — existen barreras insalvables entre los países altamente industrializados y los países en vías de desarrollo, dado los factores económicos, socioculturales, ecológicos y tecnológicos, así como de disponibilidad de nuevos agentes quimioterapéuticos en nuestro medio, que nos permitieran obtener resultados comparables a los informados en estos países, pero que dejen constancia de nuestra inquietud para abordar el manejo de los pacientes leucémicos con un enfoque similar.

### Cinética Celular.

La leucemia aguda se ha curado ocasionalmente; Burchenal (5) en 1968, pudo recolectar de la literatura mundial 157 casos de — más de 5 años de sobrevivencia, algunos de los cuales se encontraban en remisión y sin ningún tratamiento durante varios años, concluyó de estos datos que la recaída de un proceso leucémico se hacía menos frecuente mientras mayor era el lapso libre de la enfermedad.

Es difícil negar que algunos de estos casos se hayan curado, sin embargo no había factores comunes entre ellos que permitieran atribuir a algún factor en particular la curación, por lo que se aceptan como curaciones al "azar", atribuibles a la naturaleza de la enfermedad, más que a las virtudes inherentes del tratamiento administrado.

Pero se puede curar la leucemia aguda linfoblástica en el ser humano?. Los estudios sobre cinética celular en relación a quimioterapia anticancerosa en el animal de experimentación, en particular en la leucemia aguda del ratón, han permitido asumir que muchos de los principios aplicados pueden ser extrapolados al ser humano y que esta información ha permitido establecer qué tan cerca podemos llegar a la "cura" de los tumores experimentales con las drogas disponibles. Los conceptos quimioterapéuticos están basados directamente, por lo tanto, en la (probabilidad) de destruir todas las células tumorales por el tratamiento con drogas o mecanismos inmunes para obtener una cura.

Frei y Freirich (6) en 1965 calcularon teóricamente que el número de células leucémicas en cualquier momento del diagnóstico o de una recaída en muchos pacientes es de aproximadamente  $1 \times 10^{12}$ . Cada célula leucémica pesa aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  ( 1 billón de células por gramo ). En promedio, un paciente con 100 gr de tumor sólido en el momento del diagnóstico tendría aproximadamente  $1 \times 10^{11}$  células tumorales. En base a esto se ha calculado que un niño con leucemia que pesa 30 Kg. presenta un promedio de  $1 \times 10^{12}$  células leucémicas cuando se halla en recaída. Esto representa aproximadamente 1 Kg ó 3-4% del peso corporal del paciente.

La mayoría de las drogas anticancerosas no tienen toxicidad selectiva de la magnitud requerida para los tumores experimentalmente sensibles a drogas.

Para reducir una población celular tumoral  $1 \times 10^{12}$  a menos de una célula requeriría una muerte por droga de 99,999999999% de la población tumoral y de 99 a 99.9% de células vitales normales; matar más células normales sería ir más allá del punto probable de toxicidad.

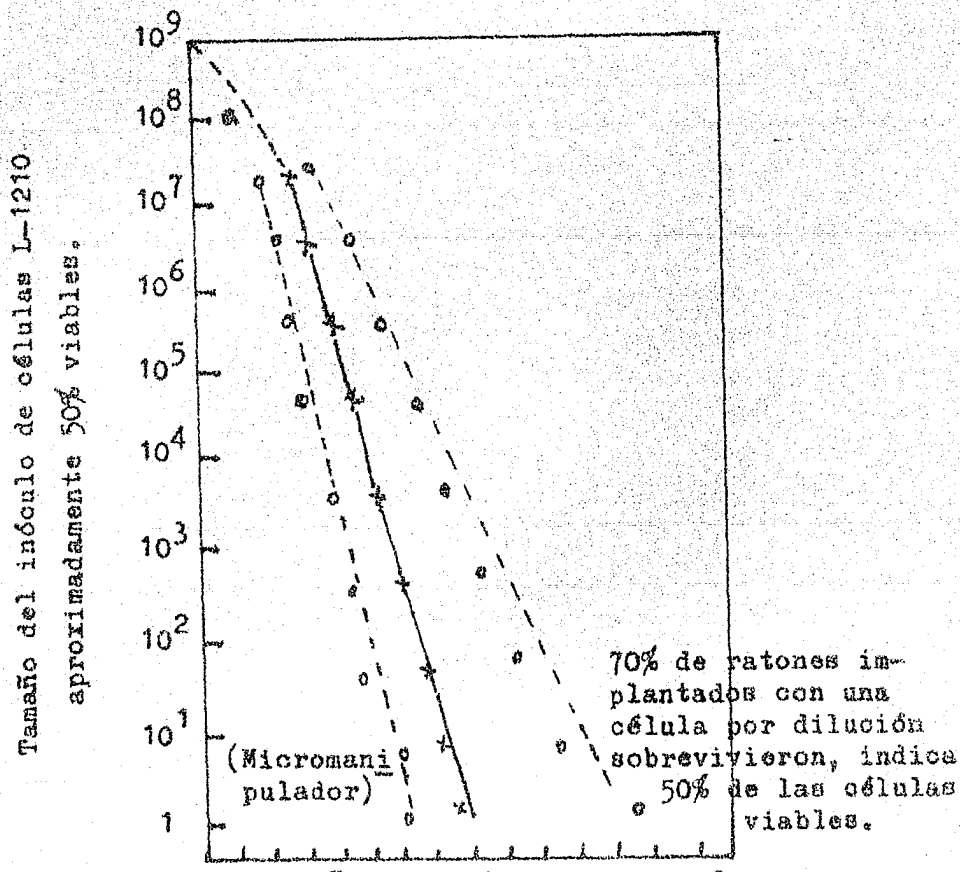
En 1966 Shabell (6) diseñó un esquema experimental en ratones, en los cuales inoculó una sola célula aislada L-1210 intraperitonealmente, por el método de micromanipulador o de dilución, observando una concordancia satisfactoria con ambos métodos.

Los ratones inoculados con una célula por el método de dilución, recibían la célula única calculada L-1210, basado en diluciones del  $\log_{10}$ , cuando se procedía a recuento con hemocitómetro de líquido -

de ascitis, basado en la curva de distribución de Poisson, 37% de los ratones que recibieron una décima de una suspensión perfectamente mezclada, que contenía un total de 10 células L-1210, sería de esperarse que no recibieran ninguna célula y que no presentara leucemia. El 70% de 1675 ratones implantados con una célula por el método de dilución sobrevivieron. En la ausencia de error en la dilución y 100% de viabilidad de células L-1210, la mortalidad en este grupo basado en la curva de distribución de Poisson debería haber sido de 63% en lugar del 30% observado. Esto sugiere que el porcentaje de células viables en las suspensiones tumorales utilizadas era 50% en promedio (fig. No. 1).

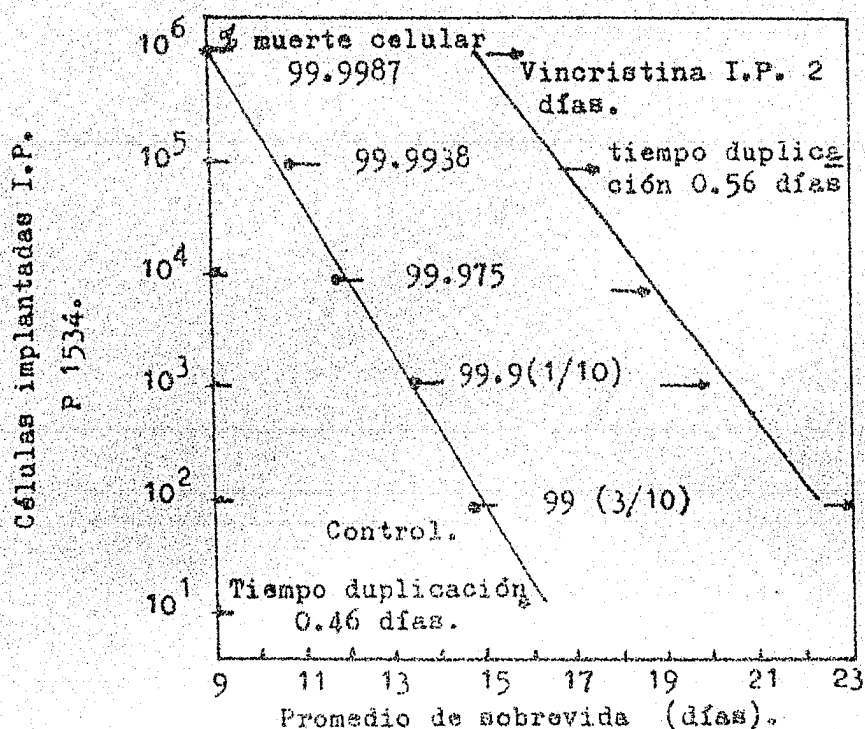
Determinando el tiempo del final de la terapia, al día de la mediana de muerte, los investigadores podían estimar el número de células viables L-1210 presentes al final de la terapia.

Fig. No. 1. RELACION DEL TAMAÑO DEL INOCULO CON LA VIDA MEDIA EN RATONES BDF<sub>1</sub>.



Una de las más importantes observaciones que se obtuvieron de estos estudios, es la de muerte de células leucémicas por drogas inducidas in-vivo. Esto quiere decir que, en una población celular tomada al azar, un porcentaje constante de la población celular leucémica total, independiente del tamaño de la población, es destruida por una dosis efectiva administrada, de una variedad de diferentes agentes antileucémicos. (fig. No. 2). Se observa el promedio de sobrevida en ratones implantados con células leucémicas P-1534 mediante diluciones de  $\log_{10}$  y tratados con una dosis única constante y efectiva de vincristina. Se pueden observar porcentajes de destrucción (muerte) significativos y consistentes deducidos del incremento en la sobrevida en relación al tamaño de inóculo.

Fig. No. 2. RELACION ENTRE EL TAMAÑO DE IMPLANTACION INTRAPERITONEAL EN RATONES TRATADOS Y NO TRATADOS CON VINCRISTINA.



Fuente: Neoplasia in Childhood, Frank M. Schabel.

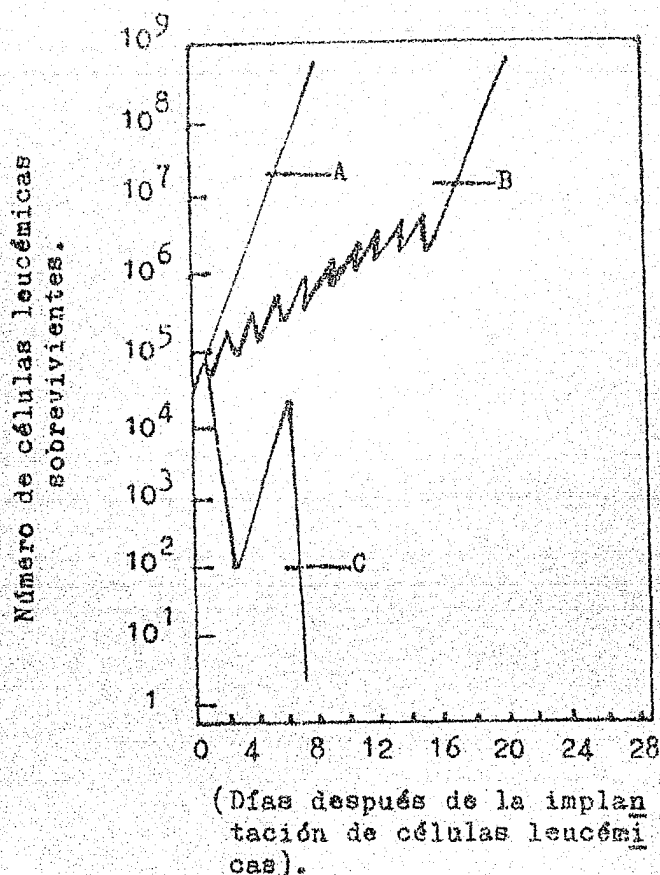
Las líneas paralelas de estos dos grupos (tratados y no tratados), indican un porcentaje constante de destrucción (muerte), por la misma dosis efectiva de vincristina sobre un margen  $4 \log_{10}$  del tamaño del inóculo y más aún indica que el tiempo de duplicación de las células leucémicas que sobreviven no se modificó por exposición a la droga. Este principio de la cinética de muerte celular por drogas anticancerosas no está restringida a un tumor o droga únicos. Se observaron constantes similares del log. de células L-1210 muertas in-vivo con agentes antileucémicos (Citosin-arabinósido, 6-mercaptopurina, citosan, methotrexate) y de diversas nitroso-ureas activas.

Los resultados basados en observaciones longitudinales de 6 meses a más de un año, en ratones leucémicos "curados" con quimio terapia, indican que el tratamiento de ratones que albergaban células leucémicas L-1210 con agentes antileucémicos representativos de los diversos tipos, no resultó en la selección de células leucémicas viables, con retraso prolongado en la fase de crecimiento inducido por drogas. Dado que no conocemos ninguna droga anticancerosa que cure la leucemia aguda experimental avanzada, con una dosis única letal para el 10% de los sujetos ni de ninguna droga con potencial logarítmico destructivo para cualquier tumor celular in-vivo de aproximadamente  $10^9$  células leucémicas de los tumores experimentales avanzados y probablemente de los tumores en el hombre con drogas disponibles requerirá dosis repetidas de tratamiento.

#### LEUCEMIA EXPERIMENTAL.

Skipper (7) en 1967 confirmó que la actividad antileucémica del citosin-arabinósido contra células L-1210 del ratón es útil pero no de resultados espectaculares cuando el medicamento es administrado una vez al día por quince días, o diariamente hasta la muerte. Se supone que las exposiciones múltiples durante dos ciclos de duplicación celular como promedio, deberían exponer a la mayor parte de una población celular metabólica L-1210 a citosin-arabinósido una o más veces durante la fase sensible de síntesis del ácido desoxirribonucleico. (fig. No. 3).

Fig. No. 3. IDEALIZACION DE LOS RESULTADOS DE UN EFECTO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD DEL CITOSIN ARABINOSIDO.



Fuente: Neoplasia in Childhood. Frank M. Schabel.

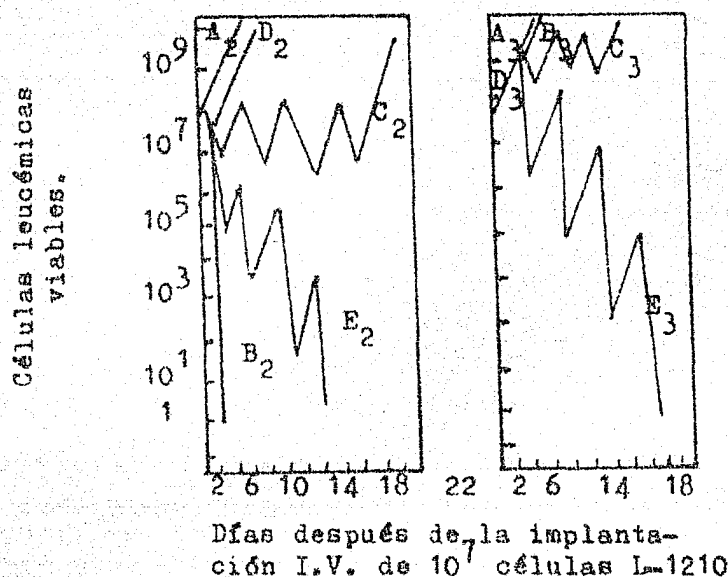
Se implantaron células leucémicas  $5 \times 10^4$  de la cepa L-1210 en ratones intraperitonealmente. La línea A es la idealización gráfica de la cinética celular en el ratón no tratado, la mediana del día de muerte fue el día 8. La línea B representa la cinética celular de ratones implantados y tratados una vez al día con dosis  $LD_{10}$  de citosin-arabinósido por 15 días (del día 2 al 16). Se demostró un aumento de la sobrevida del 162% sobre el grupo control no tratado, pero no hubo sobrevivientes. Asumiendo un log. constante de destrucción (muerte), con cada dosis de la droga, y un tiempo de duplicación sin modificación en las células leucémicas -

sobrevivientes a cada dosis de la droga, podemos calcular una destrucción celular aproximada de 63% con cada dosis diaria de citosin-arabinósido. Para una célula tumoral con un tiempo de duplicación de aproximadamente medio día, se tendrían que destruir (matar) más del 75% del total de la población celular cada día para lograr una curación eventual con períodos prolongados de terapia diaria de citosin-arabinósido. Dado que las dosis utilizadas aquí fueron  $LD_{10}$ , es evidente que nunca se podría predecir la cura de la leucemia L-1210 con citosin-arabinósido, con este esquema terapéutico, a menos que la población celular leucémica al inicio de la terapia fuera muy pequeña (menos de 10 células viables). La línea C representa el esquema terapéutico utilizando citosin-arabinósido cada 3 horas, diariamente, cada 4 días por 4 ciclos, con este esquema se logra prácticamente el 100% de curación de los ratones.

Experimentos subsecuentes indican que después de 2 ciclos de 24 horas con intervalos de 4 días con citosin-arabinósido a la dosis indicada algunos animales sobrevivieron. Esto indica que al final del segundo ciclo con esta dosis y esquema terapéutico, el número de células L-1210 sobrevivientes, se redujo a aproximadamente una célula por ratón. Dado que la dosis de citosin-arabinósido utilizada (15 mg/kg/dosis) en este esquema terapéutico múltiple representa la  $LD_{10}$  para este esquema, es aparente que se está reduciendo la población celular tumoral viable, dentro de los márgenes de cura, con aproximadamente la mitad de la  $LD_{10}$  acumulativa de citosin-arabinósido en este esquema.

Evans (6) en 1964 reportó la potencialización terapéutica del citosin-arabinósido con la porfiromicina contra dos tipos de leucemia murina, L-1210 y P-1534. Schabel (6) utilizó citosin-arabinósido más 12 cloroetil 3-ciclohexil 1 nitrosurea (CCNU) en el tratamiento de células L-1210 implantadas por vía intravenosa. (fig. No. 4).

Fig. No. 4. MUERTE CELULAR APROXIMADA CON DOSIS  $LD_{10}$  O MENOS DE ARA C Y CCNU.



| Droga         | Dosis I.P.<br>mg/Kg | Tiempo          | %sobrevivida | Muerte celular% | Cura total. |
|---------------|---------------------|-----------------|--------------|-----------------|-------------|
| A2 Control.   |                     |                 |              |                 |             |
| B2 CCNU       | 40                  | 2 días          | 250          | 99,999997       | 4/10        |
| C2 Ara C.     | 15                  | Cada 3hs/24hs   | 475          | 99.4/ciclo      | 0/9         |
| D2 CCNU       | 2.5                 | Cada 4 días     | 50           | 72/ciclo        | 0/10        |
| E2 Ara C+CCNU | 10+2.5              | Cada 4 días     | 925          | 99.985/ciclo    | 9/10        |
| A3 Control.   |                     |                 |              |                 |             |
| B3 CCNU       | 50                  | 3 días          | 12           | 61              | 0/10        |
| C3 Ara C.     | 10                  | Cada 3hs/24 hs. | 262          | 98/ciclo        | 0/10        |
| D3 CCNU       | 2.5                 | Cada 4 días     | 0            | 0/ciclo         | 0/10        |
| E3 Ara C+CCNU | 10+2.5              | Cada 4 días     | 400          | 99.982/ciclo    | 4/10        |

Fuente: Neoplasia in Childhood. Frank M. Schabel.

La terapia intraperitoneal se inició de 24 ó 48 horas antes de la mediana del día de muerte en los ratones control no tratados ( $A_2$ ). Aquí se muestra la actividad terapéutica del citosin-arabinósido solo, CCNU solo y combinación de las 2 drogas. La terapia con citosin-arabinósido fue iniciada 24 a 48 horas previas a la mediana del día de muerte en ratones control no tratados con una dosis  $LD_{10}$ , la sobrevivida aumentó pero no hubo sobrevivientes ( $C_2$ ).

El CCNU, redujo la población celular a una célula por ratón, cuando la terapia fue iniciada 48 horas antes de la mediana del día de muerte ( $E_2$ ), y cuando el tratamiento fue iniciado 24 horas antes, sólo se observó discreta actividad terapéutica ( $D_2$ ).

Sin embargo cuando las 2 drogas fueron dadas en combinación - cada 4 horas, por 24 horas, cada 4 días, iniciándose 48 horas antes de la mediana del día de muerte, el 90% de los animales tratados sobrevivieron ( $E_2$ ). Si la terapia combinada se daba 24 horas antes de la mediana del día de muerte, se reducían las células leucémicas, a una célula por ratón y el 40% de animales tratados sobrevivieron indefinidamente ( $E_3$ ).

Este grado de actividad terapéutica se observó con no más del 99.9% de destrucción (muerte) de las células normales vitales, un porcentaje generalmente considerado que describe la toxicidad letal. Los datos clínicos indican que el citosin-arabinósido es menos efectivo en el hombre que en el ratón, probablemente porque en el hombre se desamina a arabinosiluracilo inactivo y debido también a que la mayoría de los tumores humanos tienen un porcentaje menor del total de población celular viable en fase sensible de síntesis de ácido desoxirribonucleico en cualquier tiempo, que aquellas encontradas en la leucemia rápidamente fulminante de la cepa L-1210. La efectividad del CCNU no está aún probada en el hombre.

Con estas observaciones se llegó a la conclusión de que podía obtenerse un mejor esquema terapéutico con esta racionalización dirigida a la combinación de las drogas.

Los principios básicos que se obtuvieron de la cinética celular fueron los siguientes:

1.- El porcentaje y no el número absoluto de una población celular leucémica en cantidad muy variable muertas por una dosis dada de una droga determinada, es razonablemente constante.

2.- Una sola célula leucémica es mortal para el huésped pues su multiplicación dividiéndose cada 0.55 días producirá aproximadamente 1,000 millones de células leucémicas causando la muerte del huésped alrededor de los 19 días después de la inoculación intraperitoneal.

3.- La célula leucémica es más sensible a un agente dado para un nivel determinado en el momento de su mitosis, por consiguiente el conocimiento del tiempo de duplicación celular (intermitósico) es de mucha importancia y la administración intermitente de las drogas más racional y efectiva.

4.- El porcentaje de una población leucémica de cualquier dimensión, muerto por una dosis única administrada al huésped es directamente proporcional al nivel de dicha dosis (entre más alta mayor porcentaje de células muertas) por consiguiente en un tratamiento continuo es obvio que sea necesario destruir las células leucémicas más rápidamente de lo que se reemplazan, por proliferación de las células sobrevivientes, para lograr la curación celular.

5.- La misma fracción de la población de células tumorales es destruida por una dosis de droga sin importar el tamaño de la población celular; se concluyó que para erradicar completamente el tumor es necesario administrar tanta quimioterapia como pueda ser tolerada por el huésped cuando el tumor es pequeño.

6.- Que la quimioterapia sistémica combinada con radiación del sistema nervioso central producía una prolongación altamente significativa de la sobrevivencia cuando se comparaba con la obtenida en ratones tratados ya sea con irradiación o drogas exclusivamente; esto indica que el potencial para la cura de la leucemia se relaciona con la distribución así como con el número de células leucémicas presentes al inicio de la terapia (10).

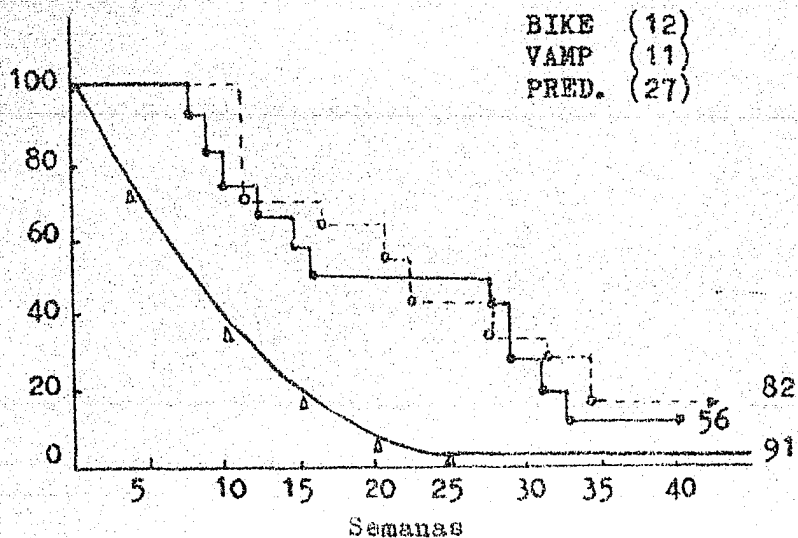
A partir de estos hechos de observación se trataron de extrapolar las experiencias obtenidas en el animal de experimentación al manejo del paciente con leucemia aguda, aún con la salvedad de que existen barreras biológicas ineludibles entre la leucemia murina (metabólicamente muy activa) y la leucemia humana, ya que a medida que aumenta la población celular leucémica existe tendencia a que un número mayor de células ingresen a etapas de reposo (G-0) por lo cual siempre existe una proporción de células fuera de "ciclo" (9).

En noviembre de 1962 un estudio llamado "VAMP" (vincristina, ametofterina, 6-mercaptopurina y prednisona), fue usado para alcanzar buen efecto terapéutico, con este estudio se administraron las dosis máximas toleradas de los 4 medicamentos durante 10 días para lograr la remisión y después de un descanso terapéutico de 14 días, se administraron ciclos adicionales de 10 días con las mismas drogas. Después de 5 tratamientos de consolidación, la terapia se discontinuó.

Posteriormente en 1965 se llevó a cabo un segundo estudio --- BIKE o programa bicéfalo (6), en éste la inducción de remisión --- fue con vinoristina, esteroides y la consolidación del tratamiento consistió en un curso de 5 días con la dosis máxima tolerada de 6-mercaptopurina y después una dosis alta de citosan.

La importancia del hallazgo de estos programas fue el esfuerzo de dar la dosis máxima tolerada en la remisión temprana y un esfuerzo de eliminar las células leucémicas residuales.

Fig. No. 5. DURACION DE LA REMISION UNA VEZ SUSPENDIDOS LOS CICLOS TEMPRANOS DE CONSOLIDACION.



La duración de remisión se registra a partir del último día de quimioterapia. El número de pacientes en cada grupo de tratamiento está indicado en el paréntesis. Los números 82, 56 y 91 indican las semanas durante las cuales los pacientes permanecieron en remisión.

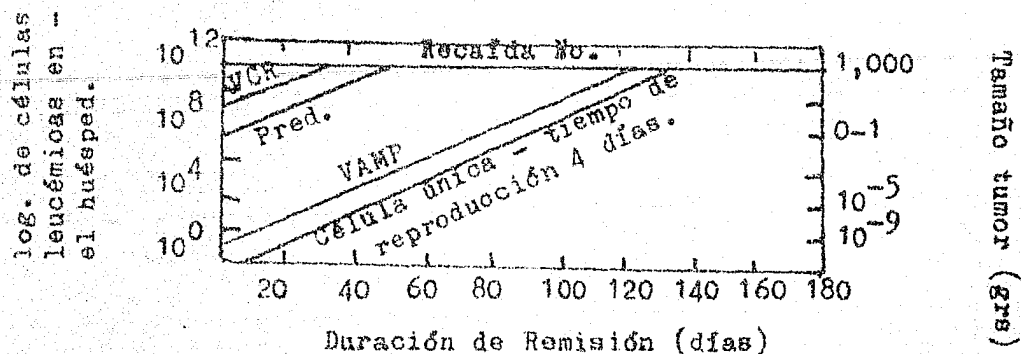
Fuente: Neoplasia in Childhood. Myron Karon.

Se muestra que la duración de remisión es similar en ambos esquemas, pero es significativamente mayor a aquella que se observaba cuando se daba prednisona sola. 20 de los 23 pacientes que completaron una consolidación terapéutica después de haber alcanzado una remisión hematológica completa presentaron leucemia dentro de las 35 semanas posteriores a la suspensión de la terapia. La duración más prolongada de la remisión indica que la cantidad de leucemia residual fue significativamente disminuida por la terapia de consolidación.

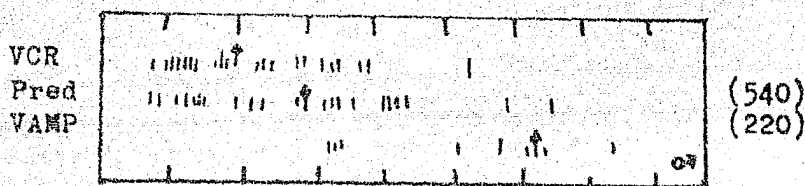
Se usó la experiencia del esquema de VAMP para obtener una disminución de las células tumorales en la terapia por consolidación. (Fig. No. 6).

Se ha calculado que un niño con leucemia aguda linfoblástica con un peso de 30 Kg., presenta  $10^{12}$  células leucémicas cuando se encuentra en recaída, esto es aproximadamente 1 Kg., ó 3-4% del peso corporal del paciente. El promedio de reproducción de las células leucémicas es de 4 días aproximadamente, los cálculos basados en esto indican que la reproducción de una célula, requiere de 40 duplicaciones, con un tiempo de 5-6 meses aproximadamente para alcanzar una población de  $10^{12}$  células. Se observa que el tiempo de duplicación promedio es muy bajo, ya que la tasa de proliferación celular no es constante y disminuye cuando aumenta el tamaño del tumor, esta variación es el resultado de un incremento en el número de células las cuales dejan la fase proliferativa y entran en una etapa de descanso. Debería de estar claro que una explicación razonable para la prolongación de una remisión después de una quimioterapia intensiva, es la reducción del total de células leucémicas presentes en el cuerpo y pueda ser también que el número estimado de células leucémicas residuales, después de una inducción hacia la remisión, pueden disminuir únicamente de 2-3 logaritmos.

Fig. No. 6. EFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE EL NUMERO DE CELULAS LEUCÉMICAS, EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.



#### DURACION DE REMISION NO SOSTENIDA



VAMP = Tratamiento programado usando combinación de sulfato de vin cristina, ametopterina, 6-mer captoparina y prednisona.

VCR = Vincristina

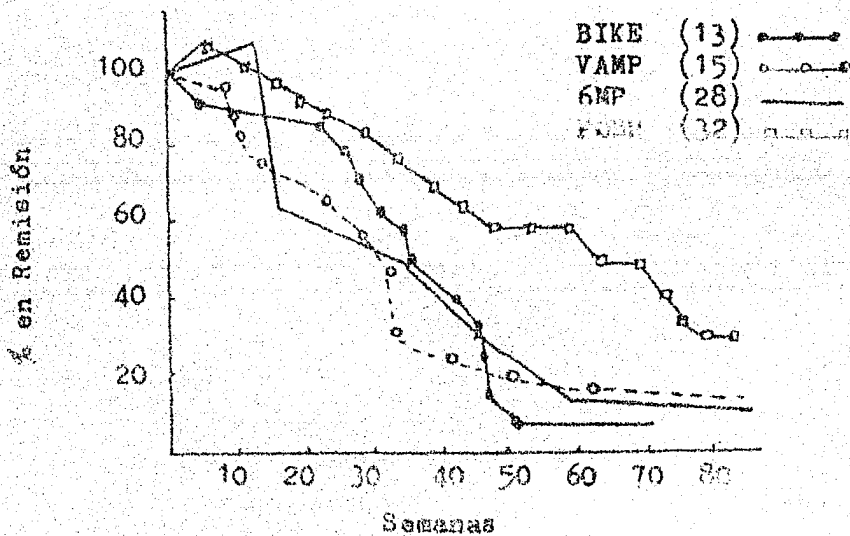
Pred. = Prednisona.

Fuente: Neoplasia in Childhood. Myron Karon.

Puesto que el estudio de VAMP no erradica todas las células leucémicas residuales, se llevó a cabo otro programa terapéutico intensivo llamado POMP (prednisona, oncovin, methotrexate y purine tol). El período de inducción de remisión fue con los 4 medicamentos por 5 días, posteriormente un descanso terapéutico de 9 días; este programa incluyó uno o dos cursos para inducir la remisión, seguidos de cursos de 5 días de terapia de consolidación cada mes por espacio de un año, antes de descontinuar el tratamiento. Esta periodicidad se dió por la falla observada en los esquemas anteriores, probablemente debido a que las células entran en una fase de descanso celular, lapso durante el cual no pueden ser destruidas por la quimioterapia; se supone que tales células pueden entrar --

nuevamente a la fase proliferativa durante el mes en el cual el tratamiento es descontinuado y pueden entonces ser destruidas por un curso intensivo de tratamiento. (Fig. No. 7)

Fig. No. 7. DURACION DEL TIEMPO DE REMISION TOTAL.



La duración de remisión está registrada desde la primera remisión completa de acuerdo a médula ósea. El número de pacientes en cada grupo se indica en el paréntesis.

Fuente: Neoplasia in Childhood. Hyron Karon.

La duración media de la remisión utilizando los esquemas terapéuticos VAMP y BIKE es de 35 semanas, la recaída fue similar en ambos programas, de esta manera la quimioterapia administrada durante las primeras 12 a 16 semanas de remisión en estos programas fue tan efectiva como la dosis diaria oral de 6-mercaptopurina dada durante la remisión. Esto indica que el descontinuar la

terapia después de la consolidación, no produce una más rápida recaída del padecimiento que la que se observa cuando la quimioterapia es continuada a través del período de la remisión.

La duración de la remisión para POMP fue mayor que para cualquier otro de los programas, no hubo cambios en el patrón de recaída después de 14 meses cuando todos los tratamientos fueron descontinuados. Con esto se enfatiza que la efectividad de la quimioterapia temprana durante la remisión prolonga ésta, y también se demuestra el valor del tratamiento intermitente para mantener la remisión.

Otros grupos de investigación, extrapolando las experiencias simultáneas de los estudios ya mencionados, iniciaron nuevos enfoques terapéuticos en la leucemia linfoblástica aguda humana, procurando eliminar todas las células sembradas en el Sistema Nervioso Central que ha sido considerado como uno de los órganos "sanctuarios" en los cuales la quimioterapia utilizada en diversos esquemas terapéuticos no lograba el efecto farmacológico deseado porque no se obtienen concentraciones adecuadas de la droga (7 y 10). Por otra parte, se había observado que a medida que los nuevos esquemas terapéuticos lograban mayor duración de la remisión, la primera recaída invariablemente, cuando no existía recaída hematológica, correspondía al Sistema Nervioso Central.

A partir de 1962 Pinkel y cols., (7 y 8) hicieron estudios -pilotos divididos en 3 grupos en los que la inducción de remisión fue con vincristina-prednisona y en el primer grupo la consolidación fue con 6-Mercaptopurina por vía oral y la administración IV de vincristina y ciclofosfamida semanalmente; en este grupo se incluyeron 3 pacientes. En el segundo grupo 12 niños: 10 de los 12 desarrollaron remisiones completas y fueron seguidos de la administración de 6-Mercaptopurina diaria o methotrexate semanalmente, combinados con vincristina y ciclofosfamida cada 2 semanas. En estos dos grupos se administró terapia de 500 Rads de cobalto 70 a todo el eje cerebro espinal. Los siguientes 26 pacientes se colocaron en el grupo 3; 24 de ellos desarrollaron remisión completa de médula ósea y se inició terapia de consolidación con 6-Mercaptopurina y methotrexate durante una semana, en forma diaria y

ciclofosfamida y vincristina administrada semanalmente; a este grupo de pacientes se administró radiación profiláctica a Sistema Nervioso Central, con 1200 Rads de cobalto 60 al eje cerebro espinal. (5 pacientes de este último grupo fueron eliminados del estudio; 3 por haber recibido tratamiento previo y 2 porque presentaban leucemia tipo mieloblástica) y posteriormente la quimioterapia fue suspendida de los 30 a 36 meses de tratamiento.

De los resultados obtenidos en este análisis se observa que en una cuarta parte del estudio 5 pacientes han estado en remisión hematológica continua por más de 5 años (2 de los grupos 1 y 2; y 3 pacientes del grupo 3). No hubo ninguna evidencia de que la radiación espinal inhibiera el desarrollo de leucemia del Sistema Nervioso Central.

George y col. (10) han propuesto la radiación profiláctica craneoespinal a Sistema Nervioso Central con 2400 Rads. Esta dosis es efectiva pero puede causar supresión de grandes áreas portadoras de médula de la columna vertebral. También se inició el uso de radiación en otros estudios y quimioprofilaxis con la aplicación de Methotrexato intratecal combinada con radiación craneal en dosis de 2400 Rads con cobalto 60 para tratar de alcanzar la profilaxis a este nivel. (10, 11, 12, 13 y 15).

En vista de que hasta el momento las experiencias previas no han demostrado cuál esquema resulta más útil respecto a duración de la remisión, sitio o tiempo de recaída local en el manejo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda sigue resultando fundamental resolver las siguientes preguntas:

- 1.- ¿ La inducción de remisión prolonga la sobrevida ? (9).

La respuesta a esta pregunta es afirmativa tanto en adultos como en niños. Entre 1964 y 1966 la mediana de la sobrevida en niños que eran admitidos al Instituto Nacional de Cáncer y que obtenían remisión completa era de 3 años, en oposición a 4 meses para aquellos pacientes que no respondían al tratamiento.

- 2.- ¿ Puede prolongarse la duración de la remisión con la terapia de varias drogas, más allá que la remisión con una droga exclusivamente ?.

Estudios comparativos de terapia de sostén con agentes únicos o en combinación, no habían mostrado inicialmente diferencias significativas, que sí se han observado al agregar ciclos de "Pseudo-reinducción" con vincristina y esteroides (9).

COMPARACION ENTRE LA TERAPEUTICA COMBINADA Y LA TERAPEUTICA CON AGENTE UNICO EN EL MANTENIMIENTO DE LA REMISION COMPLETA EN LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

| Agentes      | Duración del tratamiento | Duración media de la remisión total (días) | Referencias  |
|--------------|--------------------------|--------------------------------------------|--------------|
| 6-MP         | Hasta la recaída         | 147                                        | Frei y cols. |
| MTX          | Hasta la recaída         | 119                                        |              |
| 6-MP+MTX     | Hasta la recaída         | 112                                        |              |
| 6-MP+MTX     | Hasta la recaída         | 210                                        | Frei y cols. |
| 6-MP o MTX   | Hasta la recaída         | 210                                        |              |
| MTX          | 1,5 meses                | 159                                        | Holland      |
| 6-MP         | 1,5 meses                | 165                                        |              |
| CYT          | 1,5 meses                | 105                                        |              |
| MTX 6-MP CYT | 1,5 meses                | 160                                        |              |
| 6-MP         | Hasta la recaída         | 110                                        | Chevalier    |
| 6-MP VCR+P   | Hasta la recaída         | 210                                        |              |
| MTX          | 8 meses                  | 315                                        | Holland      |
| MTX VCR+P    | 8 meses                  | 480                                        |              |

Así mismo varios estudios pilotos realizados por Pinkel y cols. 1962 - 1965, en los cuales utilizaron tratamiento de mantenimiento con agentes múltiples, parecen también apoyar el concepto de prolongación en la duración de la remisión completa y hematológica y un aumento significativo en sobrevida prolongada "libre de leucemia" (8).

- 3.- ¿ Deben administrarse las drogas en forma intensiva y ser la toxicidad su límite o en forma discreta para evitar infecciones agregadas ?.

No existe un argumento sólido para utilizar dosis discretas, ya que es deseable suprimir el proceso leucémico tan completamente como sea posible y las dosis intensas son capaces de hacer esto más satisfactoriamente. De hecho, las dosis elevadas generalmente están indicadas durante la remisión hematológica, cuando la médula ósea puede tolerar considerablemente un mayor insulto citotóxico que durante las recaídas en que existe infiltración meníngea. Por otra parte, se ha visto que la mediana de duración de remisión es mayor en pacientes con tratamiento con dosis totales — que con dosis medias (8).

- 4.- ¿ Se puede prolongar la duración de la remisión completa con radioterapia craneoespinal o radiación craneal más methotrexate intratecal, una vez inducida la remisión ?.

Johnson (1964) trabajando con ratones BDF<sub>1</sub> inoculados intracerebralmente con leucemia L-1210, demostró que la combinación de quimioterapia sistémica y radiación del Sistema Nervioso Central producía una prolongación —altamente significativa— de la sobrevida cuando se comparaba a la sobrevida obtenida con tratamiento sistémico o radiación exclusivamente. Estos estudios — fueron la base para que Pinkel y su grupo iniciara estudios comparativos en grupos de niños leucémicos sometidos a radiación a Sistema Nervioso Central y no sometidos a este tipo de tratamiento (10). Los estudios iniciales utilizando 500 y 1200 Rads de radiación craneoespinal, no mostraron diferencias significativas respecto a grupos controles. Sin embargo, al elevar las dosis a 2400-2500 Rads de radiación craneoespinal,

se observó que sólo 2/45 pacientes que recibieron radiación y 29/49 que no la recibieron, presentaron recaída en el Sistema Nervioso Central, lo cual terminó con la remisión completa. En 7/45 pacientes que recibieron radiación craneoespinal y 4/49 que no la recibieron, la recaída hematológica terminó con la remisión completa. La mediana de la duración completa para el primer grupo (irradiado) es de 14 meses y para el segundo grupo (no irradiado) de 11 meses (9). Otros grupos han utilizado esquemas terapéuticos similares aumentando la dosis total de radiación craneoespinal a 3500 Rads (16), y utilizando períodos más prolongados de methotrexate intratecal (11 dosis); hasta el momento los resultados parecen ser similares a los obtenidos en los esquemas previamente consignados.

- 5.- ¿ La terapia de consolidación (terapia de citorreducción) temprana puede prolongar la duración de la remisión o la frecuencia o el sitio de recaída ?.

Hasta el momento no parece existir ningún efecto aparente, sin embargo la observación de que la cura de la leucemia aguda linfoblástica requiere de la destrucción de todas las células leucémicas y de que esta fase de la terapia está dirigida a reducir la población celular leucémica muy por debajo de los niveles obtenidos con inducción de remisión por sí sola, justifica nuevas pruebas terapéuticas que permitan una valoración más objetiva de su utilidad.

#### Cuadro Clínico.

La leucemia aguda es la enfermedad neoplásica más frecuente en la niñez, y se caracteriza por la proliferación anormal de células inmaduras (blastos) en la médula ósea. Estas células inmaduras reemplazan los elementos normales de la serie eritrocítica, mieloide y megacariocítica y tienden a acumularse en los tejidos

de otros órganos (hígado, bazo, riñón, huesos, ganglios, testículo etc.). Por lo tanto la sintomatología de la leucemia aguda puede agruparse en 4 síndromes fundamentales.

1.- Síndrome febril o neutropénico:

- a).- Fiebre en ausencia de proceso infeccioso aparente.
- b).- Fiebre asociada con proceso infeccioso intercurrente.
- c).- Neutropenia.

2.- Síndrome anémico:

- a).- Palidez rápidamente progresiva en ausencia de sangrado.
- b).- Acúfenos y fosfenos.
- c).- Astenia, adinamia y anorexia.
- d).- Taquicardia, soplos funcionales y polipnea.
- e).- Signos de insuficiencia cardíaca.
- f).- Cifras bajas de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos.

3.- Síndrome purpúrico:

- a).- Equimosis y petequias.
- b).- Sangrado activo de diversos aparatos y sistemas.
- c).- Plaquetopenia.

4.- Síndrome infiltrativo:

- a).- Adenomegalias.
- b).- Hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- c).- Nefromegalia.
- d).- Infiltración a testículo.
- e).- Infiltración ósea.
- f).- Infiltración retrorbitaria.
- g).- Infiltración a parótida.

Diagnóstico.-

El diagnóstico se sospecha por un cuadro clínico sugestivo, con manifestaciones de uno o más de los 4 síndromes, así como por

la presencia de blastos en sangre periférica, y se confirma con -- certeza por el hallazgo de blastos en frotis de médula ósea de más del 25%.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros tipos de padecimientos neoplásicos que ocasionalmente pueden prestarse a confusión como son: retículoendoteliosis, enfermedad de Hodgkin, tumor orbitario, neuroblastoma, sarcoma de partes blandas; enfermedades de la colágena como: fiebre reumática, lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide; otros procesos hematológicos como: anemia refractaria, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica; -- también debe hacerse diagnóstico diferencial con algunas enfermedades infecciosas como son: tuberculosis generalizada, paludismo, -- mononucleosis infecciosa y fiebre tifoidea. Otros padecimientos -- como enfermedades por atesoraamiento, hidrocele o multiparasitosis, deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial. (1-19).

#### Material y Métodos:

El presente trabajo se realizó en el período comprendido de -- enero de 1973 a febrero de 1975, en pacientes con diagnóstico de -- Leucemia Aguda Linfoblástica incluyendo la Indiferenciada.

Se aceptó el diagnóstico de Leucemia Aguda en todos aquellos pacientes que reunían una o varias de las siguientes características.

#### Cuadro Clínico:

- 1.- Fiebre de larga evolución en ausencia de proceso infeccioso aparente.
- 2.- Palidez rápidamente progresiva en ausencia de sangrado.
- 3.- Astenia, adinamia y anorexia.
- 4.- Sangrado de diversos aparatos y sistemas.
- 5.- Signos de infiltración a ganglios, bazo, hígado, hueso, testículos, etc.

Datos de Laboratorio:

- 1.- Cifras bajas de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos.
- 2.- Leucocitosis o leucopenia.
- 3.- Neutropenia.
- 4.- Plaquetopenia.
- 5.- Blastos en sangre periférica.
- 6.- Finalmente el diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica se corroboró por la presencia de más del 25% de blastos en frotis de médula ósea.

En todos los pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, se realizaron los siguientes exámenes:

- 1.- Historia clínica completa investigando síntomas y signos de los 4 síndromes descritos.
  - 1.1.- Peso, talla y superficie corporal.
  - 1.2.- Tensión arterial, frecuencia respiratoria y cardíaca, — temperatura.
  - 1.3.- Estado de nutrición.
  - 1.4.- Esquema de inmunizaciones.
- 2.- Exámenes de Laboratorio:
  - Biometría Hemática completa.
  - Cuenta de Plaquetas.
  - Electrolitos (sodio y potasio).
  - Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina y ácido úrico).
  - Examen general de orina.
  - Punción lumbar con:
    - Estudio citoquímico, cultivo e investigación de blastos.
  - Radiografía de huesos largos.
  - Telerradiografía de tórax P.A. y lateral.
  - Fondo de ojo (colaboración del Servicio de Oftalmología).
  - P.P.D.
  - Cultivos: orina, heces, sangre y exudado faríngeo.

3.- Exámenes para realizar únicamente en casos especiales:

Urografía excretora.

E.C.G.

Pruebas de funcionamiento hepático.

E.E.G.

En la valoración de la evolución del padecimiento y del tratamiento del mismo, se emplearon los términos que se definen a continuación. (7,8,10).

Remisión completa de médula ósea.- Médula ósea con 5% o menos de blastos más células tronculares y 40% o menos de linfocitos, más linfoblastos, más células tronculares.

Remisión medular parcial.- Médula ósea que contiene 5 a 25% de linfoblastos más células tronculares ó 40 a 70% de linfocitos más linfoblastos más células tronculares.

Remisión completa.- Se considera cuando el paciente se encuentra libre de síntomas y hallazgos físicos atribuibles a la leucemia y en sangre periférica existe un ascenso de hemoglobina por arriba de 11 gr.% en preescolares, escolares y adolescentes y 10 gr.% en lactantes y que se sostiene durante más de un mes, neutrófilos totales circulantes arriba de  $1500 \text{ mm}^3$  y plaquetas de más de 100,000/ $\text{Mm}^3$  y ausencia de blastos en frotis de sangre periférica.

Recaída medular.- Médula con más de 25% de blastos más células tronculares o más de 75% de linfocitos más células tronculares.

Recaída.- Se define como la reaparición de leucemia manifestada por una médula ósea de remisión parcial persistente o progresiva hacia una médula de recaída, o por la aparición de leucemia a sistema nervioso central, infiltración visceral o cualquier síntoma o signo atribuible a la leucemia.

Sobrevida.- Es el período entre el diagnóstico de leucemia la muerte.

Duración de remisión completa.- Es el tiempo entre la primera remisión completa medular y el primer signo de recaída a nivel hematológico, de sistema nervioso central o visceral.

Duración de remisión hematológica.- Es el tiempo entre la primera remisión completa medular y la primera evidencia de recaída medular.

Leucemia del Sistema Nervioso Central.- Es el periodo entre la primera remisión medular y la primera evidencia de leucemia en sistema nervioso central.

Remisión hematológica.- Es la remisión inicial continua libre de toda evidencia hematológica de leucemia.

#### TRATAMIENTO:

Una vez que se tuvo el estudio integral del paciente, se sometió a tratamiento antileucémico, el cual fue dividido en 5 fases.

- |                |                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------|
| PRIMERA FASE.- | Inducción de remisión.                             |
| SEGUNDA     "  | Consolidación de la remisión.                      |
| TERCERA     "  | Mantenimiento de la remisión.                      |
| CUARTA      "  | Radiación profiláctica a Sistema Nervioso Central. |
| QUINTA      "  | Continuación de terapia de mantenimiento.          |

PRIMERA FASE.- Inducción de remisión.

El tratamiento de inducción de remisión se realizó en todos los pacientes con vincristina y esteroides.

| Medicamento | Dosis                                                                                | Vía de Administración | Tiempo       |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|
| Vincristina | 2.0mg/M <sup>2</sup> . S.C./dosis<br>(sin exceder dosis -<br>total semanal de 2 Mg.) | I.V.                  | Cada 7 días  |
| Prednisona  | 60mg/M <sup>2</sup> . S.C./día                                                       | Oral                  | Cada 24 Hrs. |

Este esquema se administró en un tiempo variable de 4 a 6 - semanas, el cual dependió del necesario para alcanzar una remi-  
sión completa. El control del paciente durante esta fase se lle-  
vó a cabo con examen clínico semanal, biometría hemática comple-  
ta y cuenta de plaquetas.

Se consideró que un paciente se encontraba en remisión com-  
pleta cuando reunía las siguientes condiciones:

- 1.- Ausencia de síntomas y signos atribuibles a proceso --  
leucémico.
- 2.- Hemoglobina por arriba de 10.5 gr/%.
- 3.- Leucocitos por arriba de 2,000/mm<sup>3</sup>.
- 4.- Neutrófilos absolutos por arriba de 1,500/mm<sup>3</sup>.
- 5.- Plaquetas de más de 100,000/mm<sup>3</sup>.
- 6.- Médula ósea con menos de 5% de blastos.

Al completar la fase de inducción de remisión se inició des-  
censo de esteroides en una semana; 50% de la dosis total en los  
primeros 4 días, 25% en los siguientes 4 y suspensión del medica-  
mento.

SEGUNDA FASE.- Consolidación de la remisión.

Inmediatamente después de la suspensión de esteroides, cada paciente fue sometido a sorteo mediante el sistema de números aleatorios, para determinar el esquema de tratamiento correspondiente.

El 50% de los pacientes recibió tratamiento de consolidación y el 50% restante no.

| Medicamento      | Dosis                          | Vía de Administración | Tiempo        |
|------------------|--------------------------------|-----------------------|---------------|
| Methotrexate     | 10mg/M <sup>2</sup> S.C./día   | Oral                  | días 1, 2 y 3 |
| 6-Mercaptopurina | 1000mg/M <sup>2</sup> S.C./día | Oral                  | días 4, 5 y 6 |
| Ciclofosfamida   | 600mg/M <sup>2</sup> S.C./día  | Oral                  | día 7         |

Este esquema de tratamiento se administró por espacio de 7 días y durante este lapso se controló a los pacientes con examen clínico y cuenta de leucocitos diariamente.

Al terminar el tratamiento se programaron 2 semanas de descanso terapéutico, para continuar posteriormente con el tratamiento de mantenimiento correspondiente. Los pacientes que no recibieron tratamiento de consolidación iniciaron inmediatamente después del descenso de esteroides, el tratamiento de mantenimiento.

TERCERA FASE.- Mantenimiento de la remisión.

Se elaboraron 2 esquemas para valoración de tratamiento de mantenimiento.

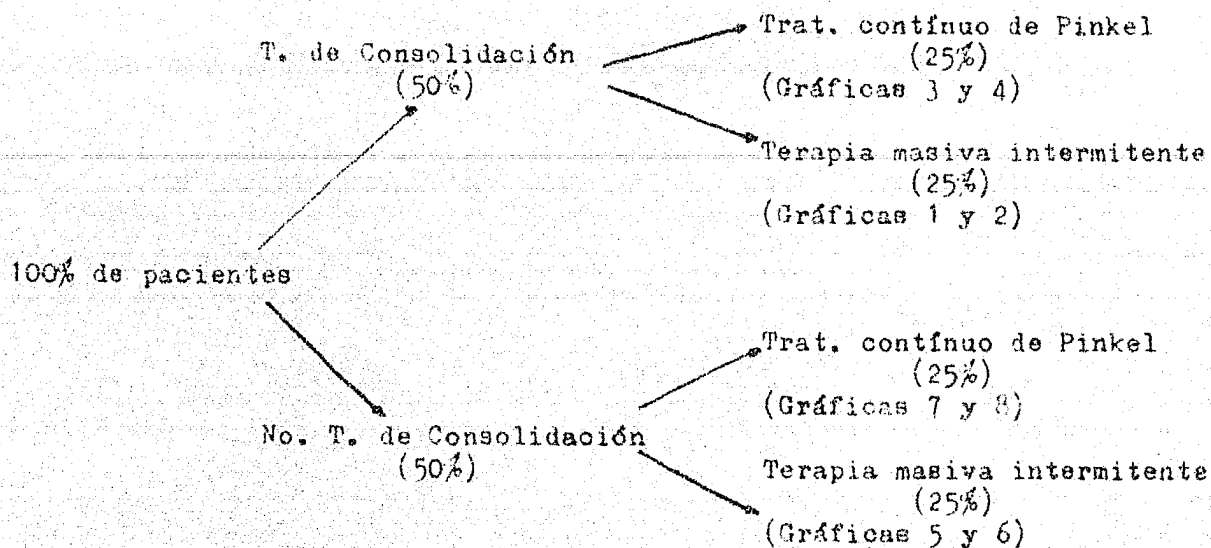
1.- Modificación del esquema de terapia continua de Pinkel (4 semanas).

| Medicamento      | Dosis                         | Vía de Administración | Tiempo            |
|------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------|
| 6-Mercaptopurina | 50mg/M <sup>2</sup> S.C./dfa  | Oral                  | Cada 24 Hrs.      |
| Methotrexate     | 10mg/M <sup>2</sup> S.C./dfa  | Oral                  | Martes y viernes. |
| Ciclofosfamida   | 200mg/M <sup>2</sup> S.C./dfa | Oral                  | Sábados           |

2.- Terapia masiva intermitente ( 6 días )

|                  |                                  |      |            |
|------------------|----------------------------------|------|------------|
| Methotrexate     | 60mg/M <sup>2</sup> S.C./total   | Oral | días 1 y 2 |
| 6-Mercaptopurina | 1000mg/M <sup>2</sup> S.C./total | Oral | días 3 y 4 |
| Ciclofosfamida   | 1000mg/M <sup>2</sup> S.C./total | Oral | días 5 y 6 |

De los pacientes que recibieron terapia de consolidación, a la mitad se les administró el tratamiento de Pinkel modificado durante una semana y la mitad restante recibió terapia masiva intermitente durante una semana, antes de ingresar a la 4a. etapa del tratamiento (gráficas 1,2,3,4). De los pacientes que no recibieron consolidación, la mitad fue tratado con el esquema de terapia continua de Pinkel durante 4 semanas y la otra mitad con terapia masiva intermitente por una semana, seguida de 2 semanas de descanso terapéutico y una semana de terapia masiva intermitente, inmediatamente antes de iniciar radiación profiláctica (gráficas 5,6, 7,8).



El control en esta fase se hizo con examen clínico, biometría hemática y cuenta de plaquetas semanalmente.

CUARTA FASE.- Radiación profiláctica a Sistema Nervioso Central.

Todos los pacientes iniciaron el tratamiento profiláctico de radiación a Sistema Nervioso Central, 5 semanas después de haberse comprobado la remisión completa.

Se elaboraron 2 esquemas terapéuticos.

1.- Radiación craneoespinal:

Se administró una dosis tumor total de 2400 Rads en 4 - semanas con radiación 60 Co. (Gráficas 1,3,5,7).

2.- Radiación craneal más methotrexate intratecal.

Se administró una dosis tumor total de 2400 Rads en 3 - semanas con radiación de 60 Co. y la aplicación de methotrexate intratecal a dosis de  $12\text{mg}/\text{M}^2/\text{dosis}$  cada 4 días hasta completar 5 dosis (durante la aplicación del medicamento se tomó previamente líquido cefalorraquídeo para estudio citológico, cultivo y búsqueda de blastos). (Gráficas 2,4,6,8).

En esta fase se llevó a cabo examen clínico de los pacientes, dos veces por semana con biometría hemática semanal.

Con el objeto de valorar las posibles alteraciones psicológicas que pudieran ocasionarse por la radioterapia, se solicitó la colaboración del Servicio de Psicología del Departamento de Investigación Científica y Nutrición; se les aplicó la prueba de Inteligencia de Wechsler y dependiendo de la edad de cada niño, se clasificó de la siguiente forma:

WPPSI        (Niños de 3 a 6 años).  
WISC         (Niños de 6 a 14 años 11 meses).  
WAIS         (Mayores de 15 años).

Se aplicaron además las siguientes pruebas intersensoriales:

- 1.- Reconocimiento de formas.
- 2.- Análisis.
- 3.- Síntesis.
- 4.- Auditivo visual.
- 5.- Intersensorial.

Estas pruebas fueron aplicadas antes de iniciar la cuarta fase y posteriormente se programaron estudios de control cada 12 meses.

QUINTA FASE.- Continuación de la terapia de mantenimiento.

Inmediatamente después de concluida la fase de radioterapia profiláctica se reanudó el tratamiento de mantenimiento.

Los pacientes que recibieron tratamiento continuo de Pinkel, se les administró este tratamiento durante una semana más para completar 10 semanas de remisión completa. En la 11ava. y 12ava. semanas, se les administraron ciclos de pseudoreinducción con vincristina y esteroides (la primera a 2.0mg/M<sup>2</sup>S.C./dosis y prednisona a 60mg/M<sup>2</sup>S.C./día).

El tratamiento se continuó con ciclos de terapia continua por

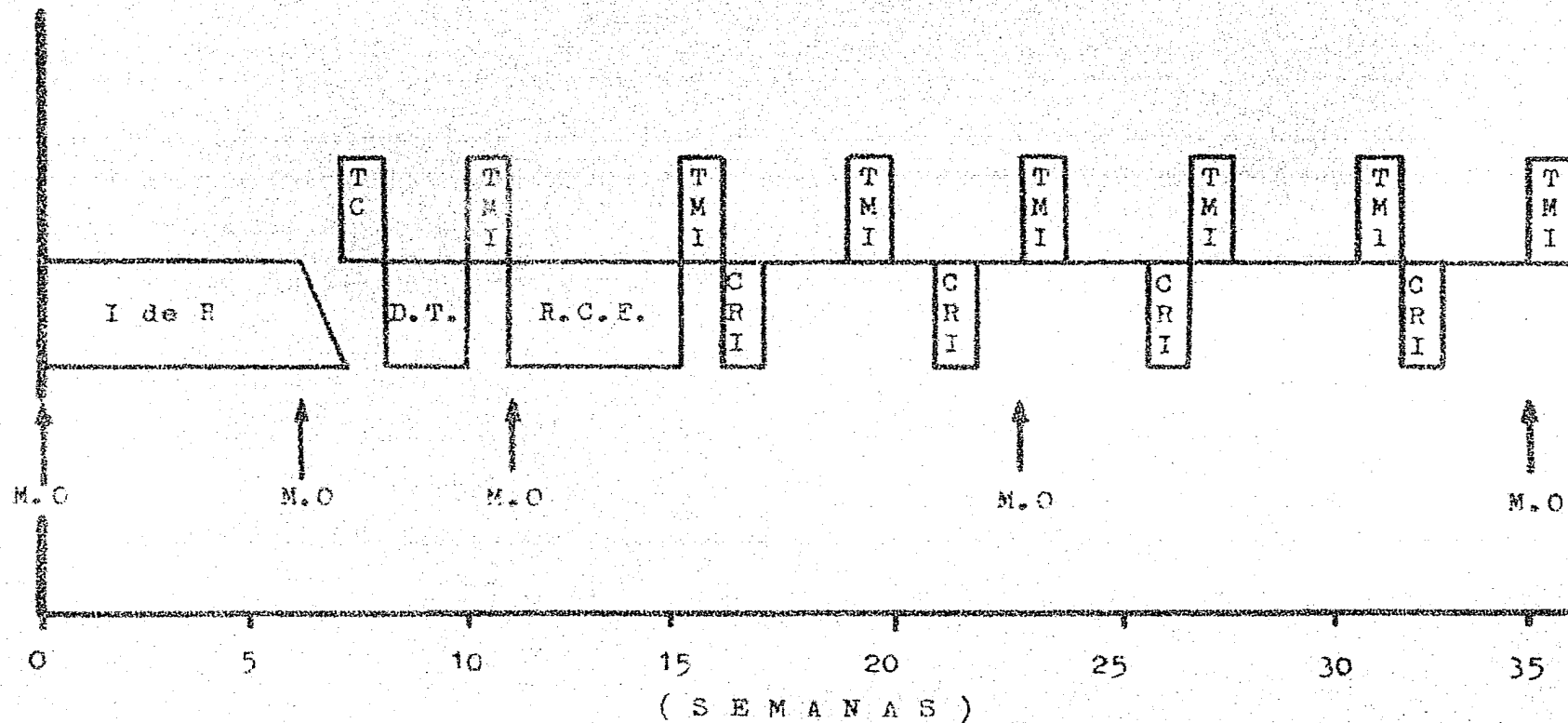
10 semanas alternados con ciclos de pseudoreinducción por 2 semanas, continuando con ese tratamiento hasta completar 36 meses de tratamiento o hasta recaída sistémica (gráficas 3,4,7,8). Todos los pacientes se controlaron con examen clínico y de laboratorio mensual mente y con estudio de médula ósea cada 3 meses.

Los pacientes que recibieron terapia masiva intermitente, rea nudaron su ciclo de tratamiento inmediatamente después de terminada la radioterapia, durante una semana, para continuar con una semana de vincristina y esteroides (a dosis ya establecidas).

Los ciclos de terapia masiva intermitente, se repitieron cada 4 semanas y cada 5 semanas se aplicaron ciclos de pseudoreinducción con vincristina y esteroides por una semana, hasta completar 36 me ses de tratamiento o de recaída sistémica (gráficas 1,2,4,5). Los pacientes se controlaron durante esta fase con examen clínico y de laboratorio cada 3 a 4 semanas y estudio de médula ósea cada 3 meses.

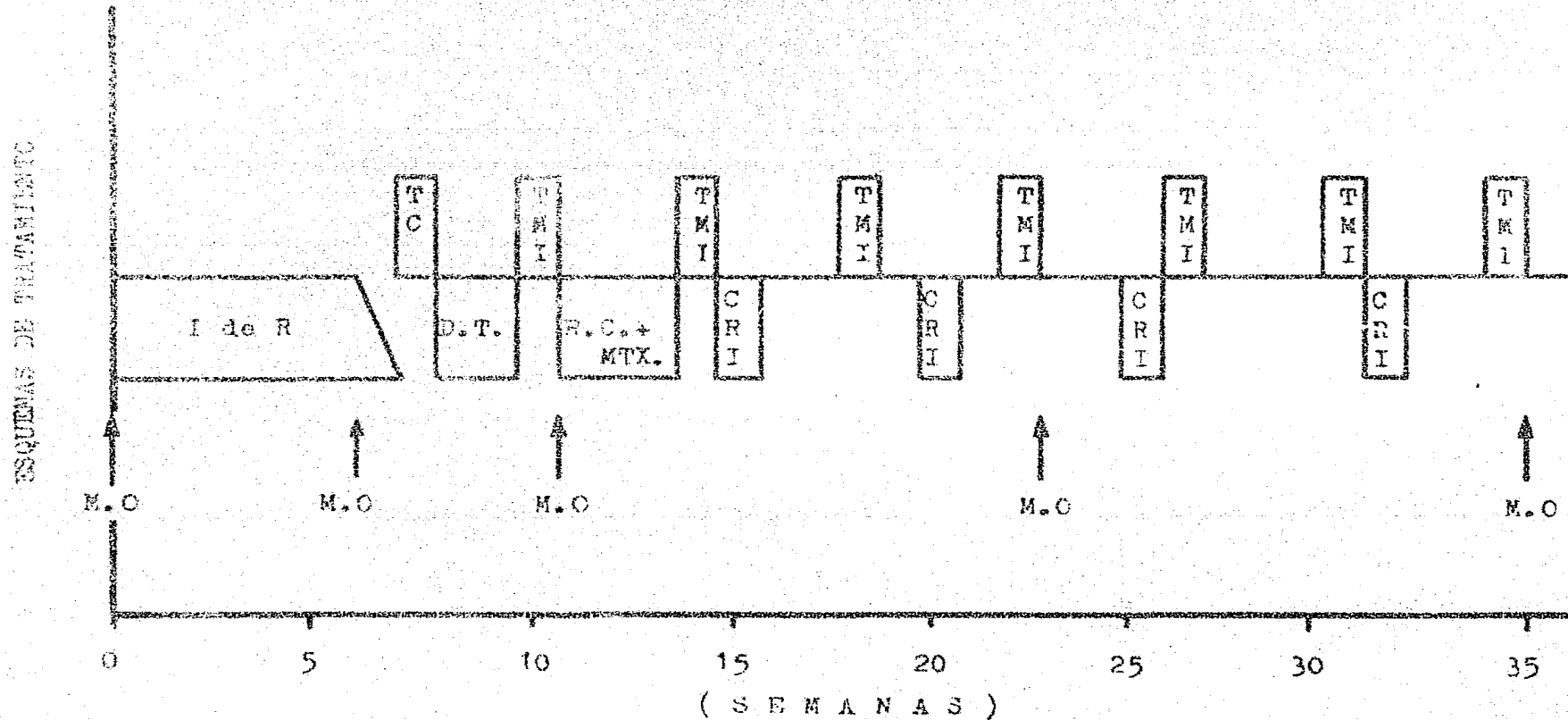
GRAFICA # 1

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO



- I de R.- Inducción de Remisión.
- T.C.- Terapia de Consolidación.
- D.T.- Descanso Terapéutico.
- T.M.I.- Terapia Masiva Intermittente.
- R.C.E.- Radiación Craneoespinal.
- C.R.I.- Ciclos de Reinducción.
- M.O.- Médula Osea.

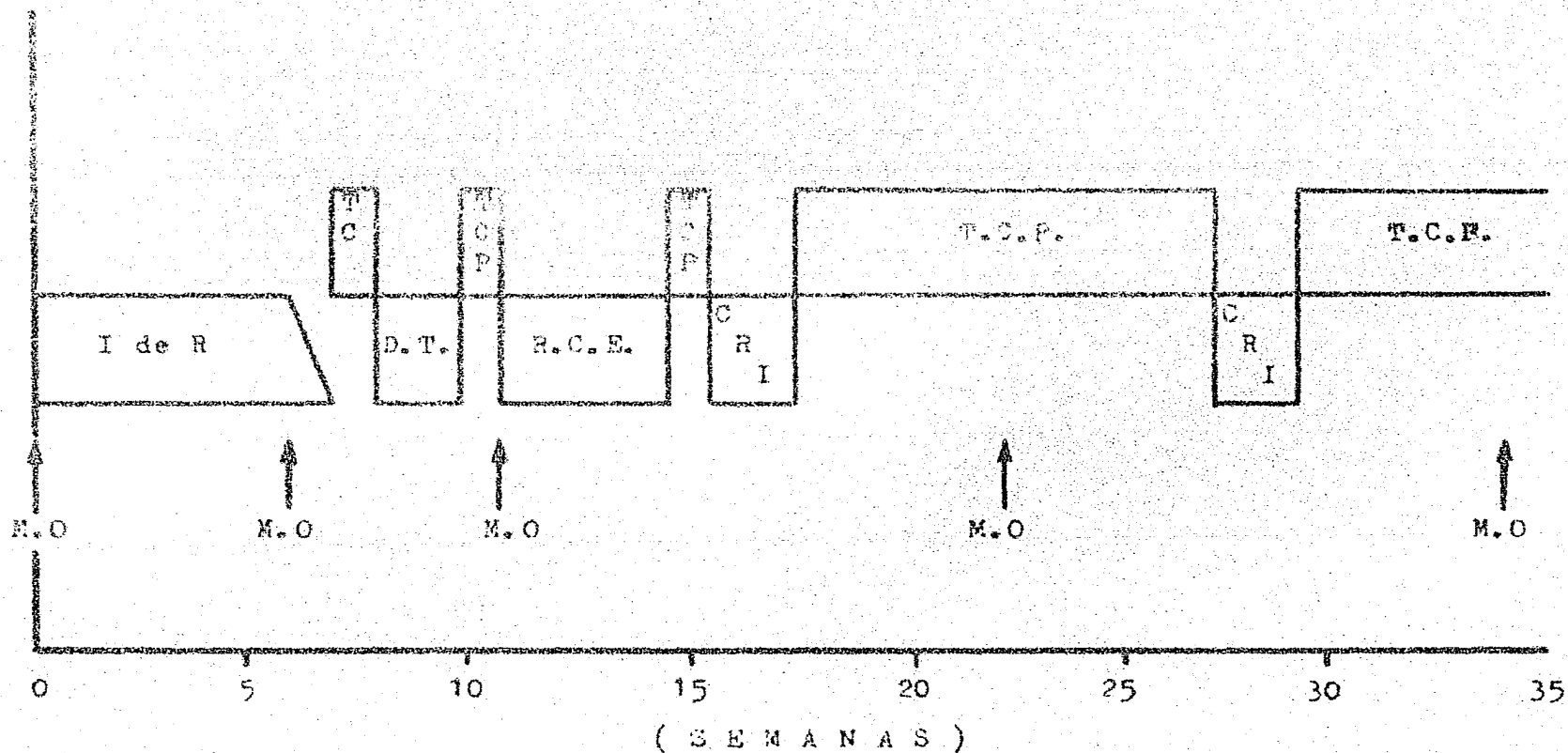
GRAFICA # 2



- I de R.- Inducción de Remisión.
- T.C.- Tratamiento de Consolidación.
- D.T.- Descanso Terapéutico.
- T.M.I.- Terapia Masiva Intermitente.
- R.C.+ MTX.- Radiación Craneal más Methotrexate Intratecal.
- C.R.I.- Ciclos de Reinducción.
- M.O.- Médula Osea.

GRÁFICA # 3

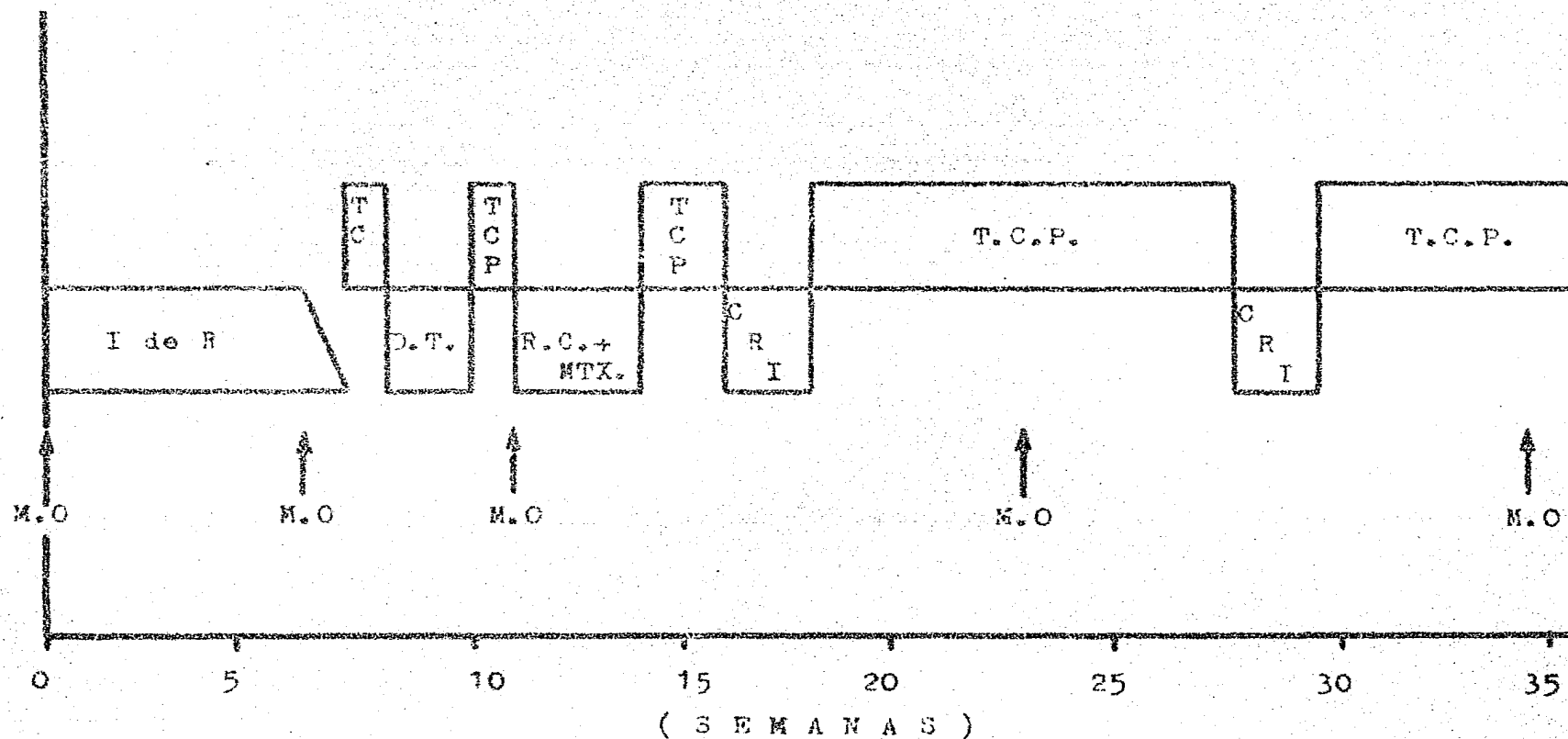
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO



- I de R.- Inducción de Remisión.
- T.C.- Tratamiento de Consolidación.
- D.T.- Descanso Terapéutico.
- T.C.P.- Tratamiento Continuo de Pinkel.
- R.C.E.- Radiación Craneoespinal.
- C.R.I.- Ciclos de Reinducción.
- M.O.- Médula Osea.

# GRAFICA # 4

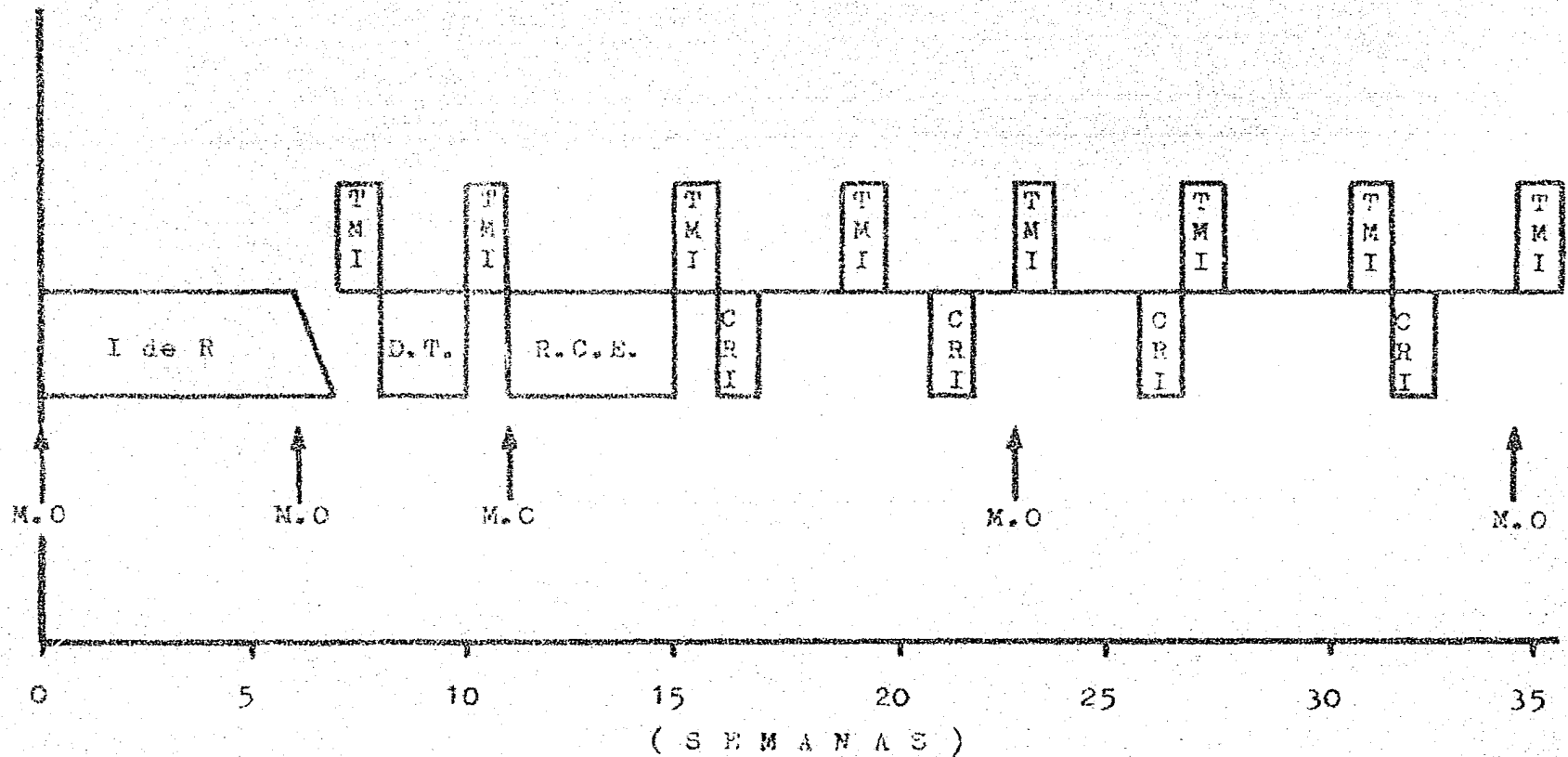
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO



- I de R.- Inducción de Remisión.
- T.C.- Tratamiento de Consolidación.
- D.T.- Descanso Terapéutico.
- T.C.P.- Tratamiento Continuo de Pinkel.
- R.C.+ MTX.- Radiación Craneal más Methotrexate Intratecal.
- C.R.I.- Ciclos de Reinducción.
- M.O.- Médula Osea.

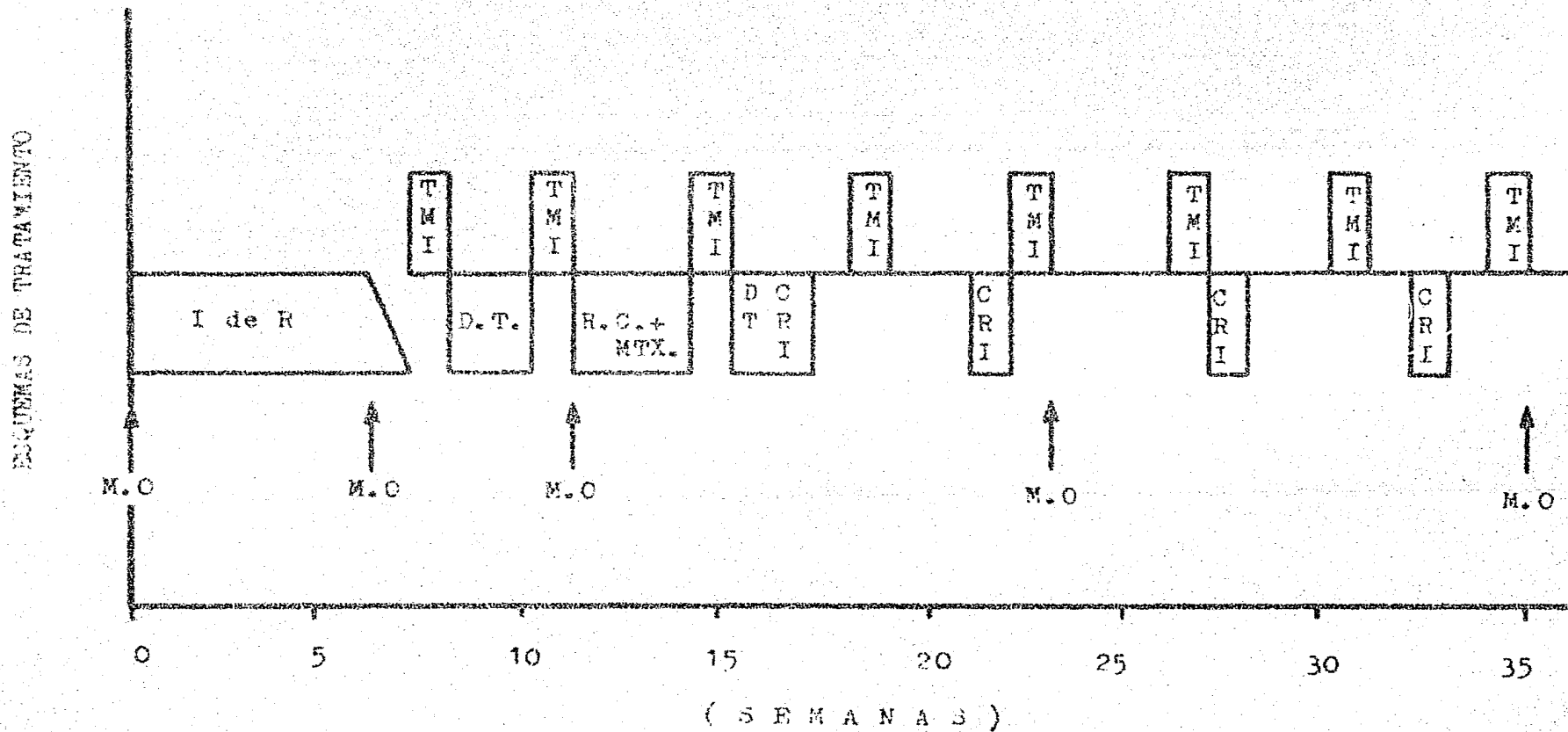
GRAFICA # 5

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO



- I de R.- Inducción de Remisión.
- T.M.I.- Terapia Masiva Intermitente.
- D.T.- Descanso Terapéutico.
- R.C.E.- Radiación Craneoespinal.
- C.R.I.- Ciclos de Reinducción.
- M.C.- Médula Osea.

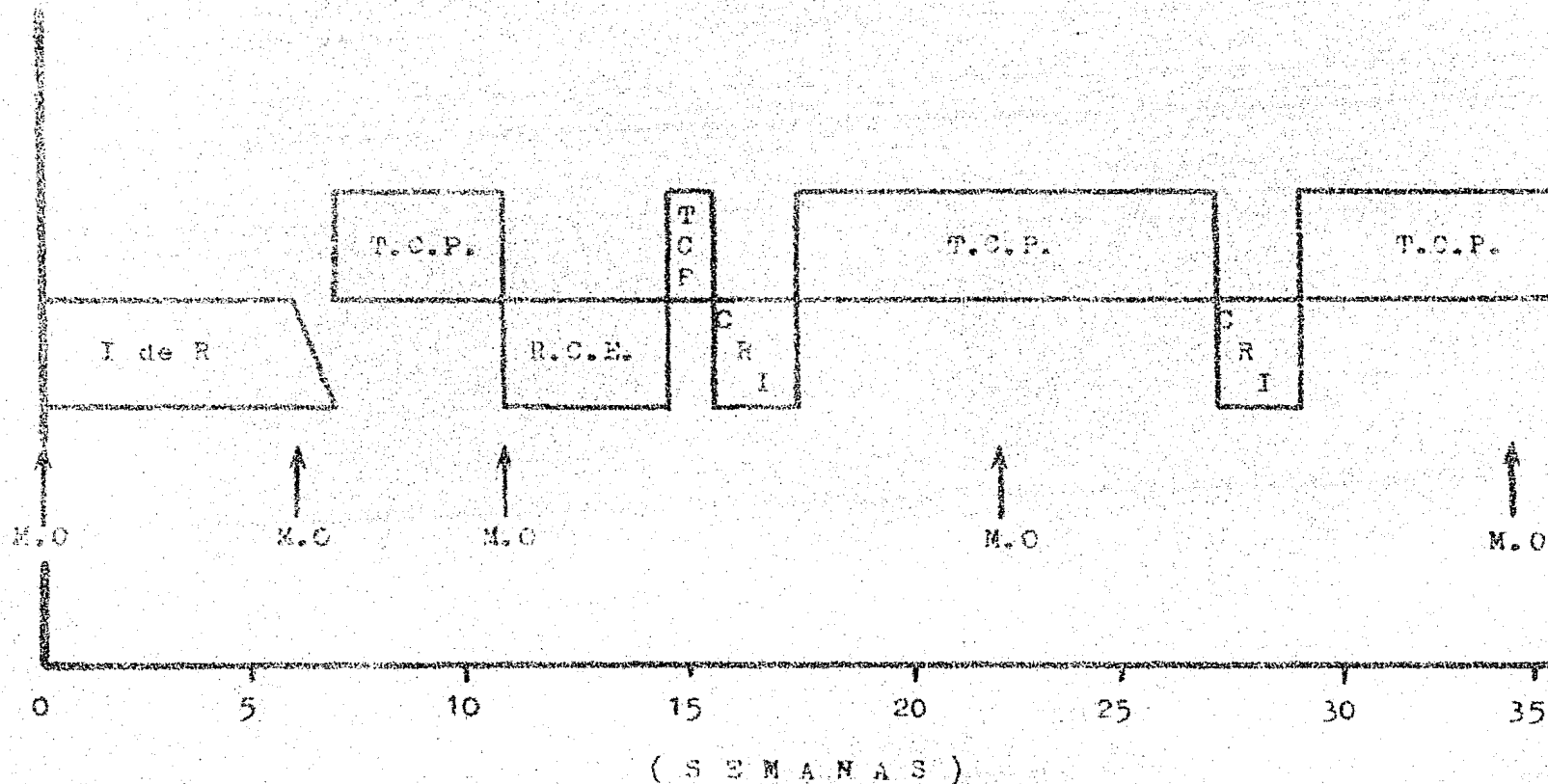
GRAFICA # 6



- I de R.- Inducción de Remisión.
- T.M.I.- Terapia Masiva Intermitente.
- D.T.- Descanso Terapéutico.
- R.C.+ MTX.- Radiación Craneal más Methotrexate Intratecal.
- C.R.I.- Ciclos de Reinducción.
- M.O.- Médula Osea.

# GRÁFICA # 7

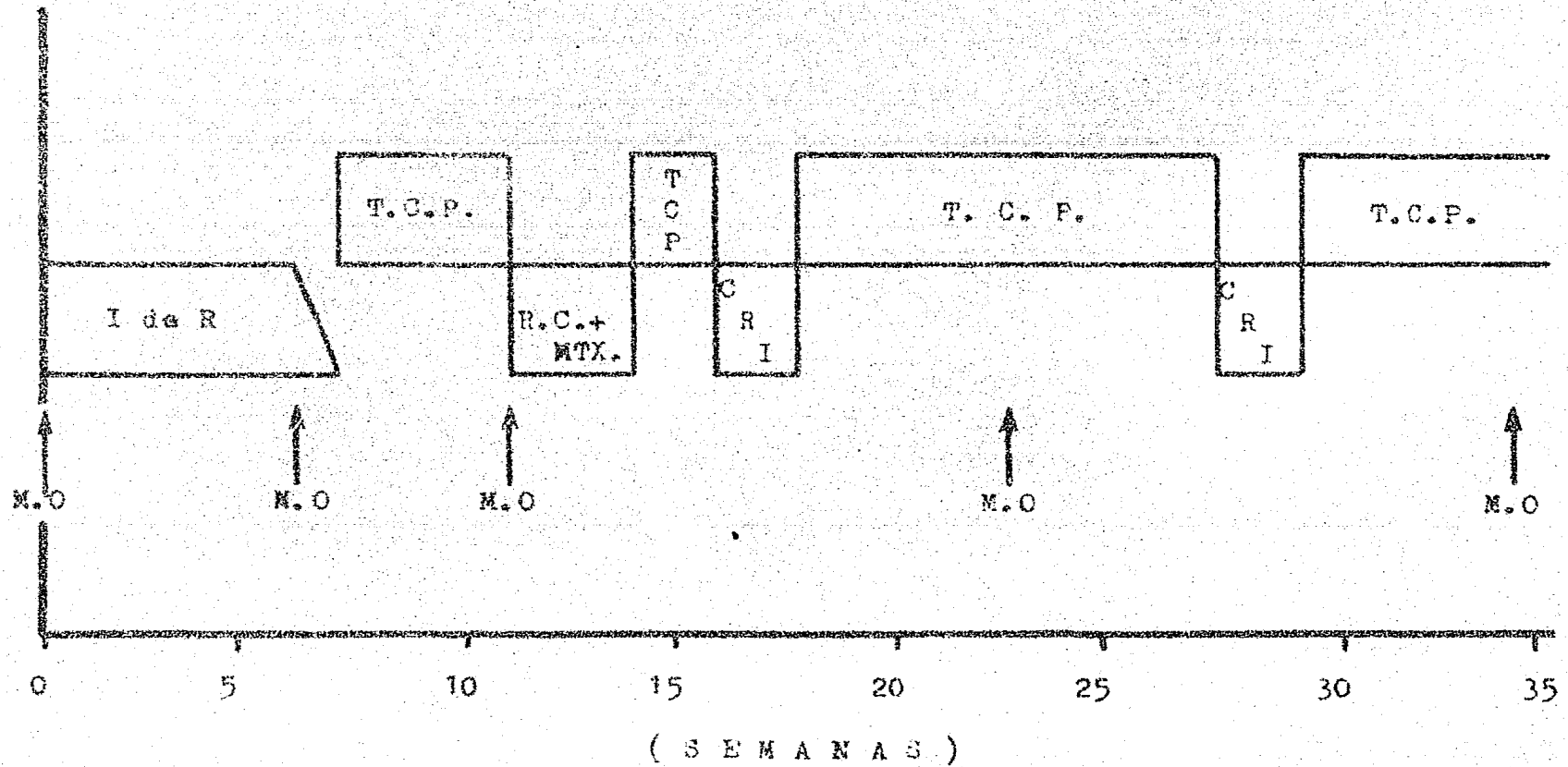
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO



- I de R.- Inducción de Remisión.
- T.C.P.- Tratamiento Continuo de Pinkel.
- R.C.E.- Radiación Craneoespinal.
- C.R.I.- Ciclos de Reinducción.
- M.O.- Médula Osea.

# GRAFICA # 8

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO



- I de R.- Inducción de Remisión.
- T.C.P.- Tratamiento Continuo de Pinkel.
- R.C.+ MTX.- Radiación Craneal más Methotrexate Intratecal.
- C.R.I.- Ciclos de Reinducción.
- M.O.- Médula Osea.

## RESULTADOS.

En el período comprendido de enero de 1973 a febrero de 1975, se diagnosticaron 70 pacientes de leucemia aguda, de los cuales 61 se clasificaron de tipo linfoblástica y 9 indiferenciada. De éstos, 39 pacientes correspondieron al sexo masculino y 31 al femenino, no encontrando diferencias significativas.

TABLA No. I

### DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO

| Sexo      | No. pacientes |
|-----------|---------------|
| Masculino | 39            |
| Femenino  | 31            |
| Total     | 70            |

En relación a la edad, se observó predominio en las edades preescolar y escolar, que abarcaron el 77.14% del total de los pacientes estudiados, con una distribución similar para los lactantes y adolescentes.

TABLA No. II

### DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDAD

|              | No. pacientes | Proporción |
|--------------|---------------|------------|
| Lactantes    | 7             | .10        |
| Preescolares | 23            | .32        |
| Escolares    | 31            | .44        |
| Adolescentes | 9             | .12        |

TABLA No. III

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDAD

| Edad       | No. pacientes | Proporción |
|------------|---------------|------------|
| 0 - 1 años | 2             | .02        |
| 1 - 2 "    | 5             | .07        |
| 2 - 4 "    | 14            | .20        |
| 4 - 6 "    | 9             | .12        |
| 6 - 8 "    | 11            | .15        |
| 8 -10 "    | 11            | .15        |
| 10 -12 "   | 9             | .12        |
| 12 -14 "   | 6             | .08        |
| 14 -16 "   | 3             | .04        |

El estado de nutrición de los pacientes, en el momento de ser vistos por primera vez en el Hospital, se valoró tomando en cuenta únicamente peso y talla, (17). Con estos datos poco más de la mitad de los pacientes (55.71%) se consideraron eutróficos, la tercera parte (35.71%) desnutridos de primer grado y únicamente el 8.58% fueron considerados como desnutridos de II grado, no habiendo encontrado en nuestra serie ningún paciente con desnutrición de III grado.

TABLA No. IV

CLASIFICACION DE PACIENTES DE ACUERDO AL ESTADO DE NUTRICION

| Grado nutrición       | No. pacientes | Proporción |
|-----------------------|---------------|------------|
| Eutróficos            | 39            | .55        |
| Desnutrición I grado  | 25            | .35        |
| Desnutrición II grado | 6             | .08        |

# DIAGNOSTICO.

Se aceptó el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica e - indiferenciada cuando los pacientes mostraban un cuadro clínico - y de laboratorio sugestivos, y se corroboró mediante examen de mé - dula ósea, habiéndose encontrado en 61/70 de tipo linfoblástica y en 9/70 de tipo indiferenciada.

TABLA No. V

## CLASIFICACION DE LEUCEMIA AGUDA DE ACUERDO CON EL % DE BLASTOS - EN MEDULA OSEA Y LA MORFOLOGIA.

| % de blastos en Médula Osea. | Pacientes L.L.A. | Pacientes L.A. indiferenciada | Proporción |
|------------------------------|------------------|-------------------------------|------------|
| 80 - 100                     | 53               | 6                             | .84        |
| 60 - 80                      | 4                | 2                             | .08        |
| 40 - 60                      | 2                | 1                             | .04        |
| Menos 40                     | 2                | 0                             | .02        |

Uno de los 2 pacientes que mostraron menos de 40% de blastos en médula ósea, estuvo recibiendo quimioterapia durante 22 días - antes de su ingreso al Hospital. La médula ósea inicial mostró - aplasia medular, habiéndose observado proliferación de linfoblas - tos hasta 45 días después.

Con respecto al hallazgo de blastos en sangre periférica, se encontró en 41/70 pacientes (58.57%), siendo el mínimo reportado de 2 y el máximo de 96%.

El diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica a su ingreso a la Institución se efectuó, como primera posibilidad diagnóstica, en 44/70 pacientes y como segunda posibilidad en 13 pacientes, en el resto se plantearon otros padecimientos como primera posibili - dad.

TABLA No. VI

DIAGNOSTICO DE INGRESO EN PACIENTES CON LEUCEMIA

| Diagnóstico                            | Pacientes | Proporción |
|----------------------------------------|-----------|------------|
| Leucemia aguda                         | 44        | .62        |
| Fiebre reumática                       | 5         | .07        |
| Anemia aplásica                        | 4         | .05        |
| anemia de etiología<br>no determinada. | 4         | .05        |
| Enfermedad de Hodgkin                  | 4         | .05        |
| Tumor de órbita                        | 2         | .02        |
| Artritis reumatoide                    | 2         | .02        |
| Síndrome de compresión<br>medular.     | 1         | .01        |
| T.B. testicular                        | 1         | .01        |
| Hidrocele                              | 1         | .01        |
| Parasitosis                            | 1         | .01        |
| Hepatitis                              | 1         | .01        |

CUADRO CLINICO

En relación a las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas, se consideró importante estudiarlas agrupándolas en — los 4 síndromes característicos: anémico, neutropénico, purpúrico e infiltrativo.

SINDROME ANEMICO.— Se encontró en 65/70 pacientes (92.8%) y se caracterizó por palidez progresiva de tegumentos, astenia, adinamia — y anorexia. El grado de anemia fue variable siendo de III y IV grado en más del 50% de los pacientes.

TABLA No. VII

NIVEL DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

| Grado anemia               | No. pacientes | Proporción |
|----------------------------|---------------|------------|
| I grado<br>9 a 11 gr Hb.   | 8             | .12        |
| II grado<br>7 a 9 gr Hb.   | 15            | .23        |
| III grado<br>5 a 7 gr Hb.  | 24            | .35        |
| IV grado<br>menos 5 gr Hb. | 18            | .27        |

SINDROME NEUTROPENICO.-- En 52/70 pacientes se comprobó neutropenia a su ingreso y en 44/52 asociación con fiebre; de éstos únicamente en 22 se pudo documentar proceso infeccioso intercurrente.

TABLA No. VIII

NIVEL DE NEUTROFILOS TOTALES EN SANGRE, EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

| Neutrófilos absolutos       | No. pacientes con fiebre | Fiebre asociada a infección | Fiebre prob. por L.A. | Sin fiebre |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------|
| Menos 500 mm <sup>3</sup>   | 23                       | 17                          | 6                     | 7          |
| 500-1000 mm <sup>3</sup>    | 15                       | 3                           | 12                    | 1          |
| 1000-1500 mm <sup>3</sup>   | 6                        | 2                           | 4                     | 0          |
| más de 1500 mm <sup>3</sup> | 13                       | 2                           | 11                    | 3          |

SINDROME PURPURICO.— El síndrome purpúrico estuvo presente en 41/70 de los pacientes estudiados (87%), la mayoría de ellos con sangrado predominantemente a nivel de piel y mucosas y cifras de plaquetas inferiores a  $100,000/\text{mm}^3$ .

TABLA No. IX

SITIOS DE SANGRADO MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFO—  
BLASTICA AGUDA.

| Sitio de sangrado     | No. casos | Proporción |
|-----------------------|-----------|------------|
| Petequias y equimosis | 41        | .67        |
| Epistaxis             | 9         | .14        |
| Tubo digestivo        | 4         | .06        |
| Encías                | 4         | .06        |
| Aparato urinario      | 3         | .04        |

TABLA No. X

NIVEL DE PLAQUETAS EN SANGRE EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA

| Plaquetas                       | No. pacientes | Proporción |
|---------------------------------|---------------|------------|
| Menos $10,000/\text{mm}^3$      | 15            | .21        |
| $10,000 - 50,000/\text{mm}^3$   | 24            | .34        |
| $50,000 - 100,000/\text{mm}^3$  | 19            | .27        |
| $100,000 - 150,000/\text{mm}^3$ | 10            | .14        |
| $150,000 - 200,000/\text{mm}^3$ | 2             | .02        |

SINDROME INFILTRATIVO.— Se encontró en 63/70 pacientes con manifestaciones diversas de infiltración, siendo las adenopatías las más frecuentes.

TABLA No. XI

ADENOPATIAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA

| Adenopatías | No. pacientes | Proporción |
|-------------|---------------|------------|
| Cervicales  | 63            | .90        |
| Inguinales  | 42            | .60        |
| Axilares    | 38            | .54        |

La hepatomegalia estuvo presente en 54/70 pacientes, variando en dimensiones desde 0.5 a 9 cms, siendo lo más frecuente entre 2 y 4 cms, que se encontró en 25/70 pacientes.

Infiltración ósea.— Estuvo presente en 42/60 pacientes, documentado por estudio radiológico y estuvo asociado con dolores óseos y/o artralgias en 29 pacientes. En 10 pacientes no se practicó estudio radiológico.

La esplenomegalia fue encontrada en 40/70 pacientes, variando en magnitud de 1 hasta 11 cms, siendo las dimensiones más frecuentes entre 2 y 4 cms.

Testículo.— Fue otro de los órganos afectados en 3/70 pacientes en los cuales fue síntoma predominante en el cuadro clínico y se corroboró por biopsia testicular.

Infiltración orbitaria.— Se encontró en 3/70 pacientes, habiendo constituido el principal signo, motivo de consulta en uno de los pacientes; en los otros dos, el dato de infiltración se comprobó mediante estudio de fondo de ojo.

Riñón.— Se encontró en 3/70 pacientes, sospechándose la infiltración desde el punto de vista clínico y siendo corroborada por estu-

dio radiológico.

Infiltración parotídea.- Se observó en 2/70 pacientes, acompañándose de dolor, aumento importante de volumen y de consistencia. En una paciente se diagnosticó inicialmente como parotiditis viral --- por la persistencia y progresión de las tumoraciones, después de --- 21 días, además de su asociación con anemia y púrpura, orientaron al diagnóstico de leucemia aguda.

TABLA No. XII

SITIOS DE INFILTRACION MAS FRECUENTES EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

| Organo afectado | No. pacientes | Proporción |
|-----------------|---------------|------------|
| Ganglios        | 63            | .90        |
| Hígado          | 54            | .77        |
| Hueso           | 42            | .60        |
| Bazo            | 40            | .57        |
| Testículo       | 3             | .04        |
| Orbita          | 3             | .04        |
| Riñón           | 3             | .04        |
| Parótidas       | 2             | .02        |

## ESQUEMAS DE TRATAMIENTO.

### INDUCCION DE REMISION.

El grupo de estudio quedó constituido por 49 niños; todos -- ellos recibieron el tratamiento de inducción de remisión a base -- de sulfato de vincristina y esteroides. 19/49 pacientes alcanzaron la remisión en 6 semanas, 17/49 pacientes en 7 semanas, 9 pacientes en 8 semanas, 1 paciente en 10 semanas y otro en 11 semanas; los 2 restantes se encuentran en la 2a. y 4a. semana de tratamiento respectivamente.

En esta etapa de tratamiento 4/49 pacientes fallecieron por proceso infeccioso severo. Uno de ellos presentó recaída hematológica asociada a proceso infeccioso, 10 días después de haber alcanzado la remisión. Otro paciente presentó recaída por infiltración a sistema nervioso central, se inició tratamiento con radiación craneal más methotrexate intratecal y posteriormente se infectó no habiendo observado respuesta a la terapia antibiótica administrada. 1/49 pacientes que toleró esta fase sin mayores complicaciones, abandonó la Institución inmediatamente, ignorándose su evolución.

En conclusión, el 87% de los pacientes requirieron de 6 a 8 semanas para obtener la remisión completa y sólo el 12% la obtuvo en mayor tiempo.

### TRATAMIENTO DE CONSOLIDACION.

En esta etapa fueron sorteados 42 pacientes: 24 recibieron -- tratamiento de consolidación y 18 no.

La evolución de los pacientes que recibieron tratamiento de consolidación fue la siguiente:

3/24 pacientes abandonaron la Institución una vez terminado el esquema terapéutico, ignorándose su destino y evolución subsecuentes; 11/24 toleraron en forma satisfactoria esta etapa inicial de tratamiento intensivo para disminuir la población celular leucémica, pero como consecuencia de éste, presentaron aplasia medu-

lar que aumentó la susceptibilidad a infecciones, 3/11 pacientes fallecieron por esta causa; en 3 pacientes más, la severidad de la infección puso en peligro su vida, sin embargo, respondieron favorablemente al tratamiento instituido a base de antibióticos y anabólicos; en los 5 restantes las infecciones fueron de menor importancia: abscesos glúteos en 2, otitis media supurada, gastroenteritis y amigdalitis respectivamente. A todos se les administró tratamiento antibiótico con buena respuesta terapéutica. Finalmente los 10 pacientes restantes toleraron el esquema terapéutico sin complicaciones.

#### MANTENIMIENTO DE LA CONSOLIDACION.

De los 18 pacientes que no recibieron tratamiento de consolidación iniciaron inmediatamente después de obtenida la remisión completa el tratamiento con el esquema de mantenimiento programado, correspondiendo 10 pacientes a terapia masiva intermitente y 8 a tratamiento continuo (Pinkel).

La evolución de los pacientes que recibieron tratamiento con terapia masiva intermitente fue la siguiente: 1/10 pacientes después de recibir el primer esquema terapéutico y de tolerarlo adecuadamente, abandonó la institución ignorándose su estado actual.

3/10 pacientes presentaron aplasia medular a consecuencia de la quimioterapia administrada y proceso infeccioso asociado; dos con infección de vías respiratorias bajas, que fue la causa de muerte en uno de ellos. El tercer paciente presentó proceso septicémico que no se pudo documentar en el estudio anatomopatológico, debido probablemente al manejo intensivo con antibióticos, mostró además diseminación de proceso parasitario y síndrome de coagulación intravascular diseminada, que fueron la causa directa de la muerte. Los 6 pacientes restantes toleraron el esquema terapéutico sin mayores complicaciones.

Los pacientes que recibieron tratamiento continuo, evolucionaron de la siguiente forma: 2/8 pacientes presentaron proceso infeccioso, uno de ellos correspondió a meningitis bacteriana y --

otomastoiditis con buena respuesta al tratamiento antibiótico administrado; el otro paciente presentó infección intercurrente de vías respiratorias bajas que lo llevó a la muerte, un mes después de haber alcanzado la remisión completa. En el resto de los pacientes no hubo complicaciones.

#### RADIACION PROFILACTICA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Fueron valorados en esta etapa 32 pacientes, correspondiendo 11 a radiación craneoespinal y 21 a radiación craneal más methotrexate intratecal.

De los pacientes que recibieron radiación craneoespinal, 6 la toleraron sin complicaciones, 2 más se encuentran en esta fase actualmente; en otros 2 pacientes se prolongó el período por más de 4 semanas debido a leucopenia y el último presentó recaída hematólógica en el 2º ciclo de radiación, por lo que fue suspendida ésta, para iniciar tratamiento de inducción de remisión con vincristina y esteroides, no se obtuvo respuesta y falleció posteriormente con infección asociada.

De los pacientes que recibieron radiación craneal más methotrexate la evolución fue la siguiente: un paciente después de concluida esta fase abandonó la Institución ignorándose actualmente su estado; en otro paciente se prolongó el tratamiento, debido a leucopenia; un tercer paciente abandonó la Institución por 2 meses, sin haber completado el tratamiento de radiación, regresando con recaída hematológica, por lo que actualmente se encuentra en fase de inducción de remisión con vincristina y esteroides; un cuarto paciente tenía infiltración a nivel de sistema nervioso central al iniciar esta etapa, por lo que la dosis total de radiación craneal se aumentó a 3500 Rads. La paciente referida en la etapa anterior con meningitis y otomastoiditis, correspondía a este grupo y sólo se le administró methotrexate intratecal; los 16 pacientes restantes superaron esta fase sin complicaciones.

## TERAPIA DE MANTENIMIENTO.

Fueron valorados 27 pacientes, 14 de ellos correspondieron a terapia masiva intermitente y 13 a tratamiento continuo.

Pacientes con terapia masiva intermitente: 7/14 pacientes - se encuentran en remisión completa hasta la fecha de valoración - del presente trabajo con una duración que varía entre 3 y 24 meses. Los 7 restantes recayeron parcial o totalmente en condiciones diversas, por lo que a continuación se resumen brevemente:

Caso No. 1            H.P.C.            61979            Femenino            4 6/12

Paciente con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa durante 18/12. En los 2 últimos ciclos de terapia masiva presentó manifestaciones de cistitis hemorrágica por ciclofosfamida cuya gravedad puso en peligro su vida obligando a la suspensión total del tratamiento antileucémico por 20 días; en estas condiciones presentó recaída parcial hematológica, por lo que se inició tratamiento de inducción de remisión, la cual se logró en 6 - semanas con vincristina y esteroides, actualmente está con terapia de mantenimiento.

Caso No. 2            G.C.A.M.            80266            Femenino            10 años

Paciente con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa de 4 meses. Después de la aplicación del primer ciclo de pseudorreinducción abandonó el tratamiento por 7 meses. Regresó con infiltración local a órbita, no documentándose recaída hematológica clínica ni por estudio de médula ósea. Se manejó con quimioterapia y radiación local obteniéndose buena respuesta y actualmente se encuentra en remisión completa con terapia de mantenimiento.

Caso No. 3            T.A.M.            75791            Masculino            12 años

Paciente ya mencionado en la etapa anterior con leucemia linfoblástica aguda y que al iniciar radiación profiláctica a sistema nervioso central, se detectaron células inmaduras a este nivel,

obteniéndose remisión completa por 6 meses. Posterior a este tiempo presentó recaída local a sistema nervioso central, obteniéndose nuevamente inducción de su proceso por 6 meses; después de este lapso, presenta 2a. recaída a sistema nervioso central asociado a recaída hematológica. Actualmente se encuentra en fase de inducción de remisión.

Caso No. 4                      P.R.J.M.                      95767                      Masculino                      8 7/12

Paciente con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa de 6 meses. Abandonó el tratamiento por 2 meses presentando recaída hematológica motivo por el que regresó a la Institución encontrándose actualmente en fase de inducción de remisión.

Caso No. 5                      R.A.E.                      66792                      Masculino                      4 8/12

Paciente con leucemia indiferenciada, con remisión completa de 3 meses. Presentó en este período proceso infeccioso de sistema nervioso central, por lo cual el tratamiento antileucémico se interrumpió durante 25 días. Presentó recaída hematológica sin respuesta a la quimioterapia administrada. Falleció con un cuadro de septicemia.

Caso No. 6                      R.V.M.G.                      88656                      Femenino                      2 6/12

Paciente con remisión completa de 10 meses. A los 7 meses de ésta, se modificó el esquema terapéutico de mantenimiento, de terapia masiva intermitente a tratamiento continuo, por tratarse de una paciente foránea; 3 meses después presentó recaída hematológica. Actualmente se encuentra en fase de inducción de remisión con vincristina y esteroides.

Caso No. 7                      D.R.C.H.                      92162                      Masculino                      13 años

Paciente con leucemia del tipo indiferenciado, con remisión completa de 3 meses y que estando en descanso terapéutico (1 semana), presentó recaída a nivel local (testicular), por lo que se le

administró quimioterapia y radioterapia, obteniéndose remisión un mes después. Súbitamente falleció en su domicilio ignorándose la causa.

En los pacientes que recibieron tratamiento continuo (Pinkel), la evolución fue la siguiente: 6/13 se encuentran en remisión completa, tolerando la terapia adecuadamente, 6/13 recayeron, y un paciente en esta etapa abandonó el Hospital.

Caso No. 1      O.M.J.C.      68949      Masculino      4 1/12

Paciente con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa de 10 meses, y que estando recibiendo tratamiento continuo, -- presentó recaída a nivel hematológico, actualmente se encuentra en fase de inducción de remisión con vincristina y esteroides.

Caso No. 2      L.H.D.      78154      Masculino      6 6/12

Paciente con leucemia de tipo indiferenciado, y que tenía 4 meses de remisión completa, y estando recibiendo tratamiento continuo, presentó recaída a nivel hematológico. Después de 6 semanas de tratamiento a base de vincristina y esteroides para inducir remisión sin respuesta, se modificó el esquema terapéutico -- con 4 drogas (citosin arabinósido, methotrexate, 6-mercaptopurina y ciclofosfamida), no obteniéndose ninguna respuesta. Como consecuencia del tratamiento, presentó leucopenia severa que favoreció la instalación de proceso septicémico severo que ocasionó la muerte, 3/12 después de la recaída.

Caso No. 3      P.R.S.      95100      Femenino      10 8/12

Paciente con remisión completa de 3 meses, y que estando con tratamiento continuo, presentó un cuadro sugestivo de recaída a nivel local a sistema nervioso central (no acudió al Hospital), -- falleciendo posteriormente en su domicilio.

Caso No. 4      M.H.A.      66257      Femenino      9 años

Paciente con remisión completa por 12 meses, presentó recaída a nivel de sistema nervioso central estando recibiendo tratamiento continuo, por lo que se suspendió éste, y se volvió a iniciar tratamiento de pseudorreinducción de remisión combinado con methotrexate intratecal, obteniéndose la remisión, y 4 meses después presentó recaída a nivel hematológico. Se indujo remisión hematológica completa en 8 semanas de tratamiento a base de vincristina y esteroides.

Caso No. 5      M.S.J.F.      87812      Masculino      7 7/12

Paciente con leucemia de tipo linfoblástica, cuyo cuadro inicial a su ingreso fue de infiltración a testículo. Se indujo remisión completa y dado que la biopsia testicular fue negativa al final de la fase de inducción de remisión, no se administró radiación terapéutica a testículo. Estando recibiendo tratamiento continuo y con una remisión completa de 9 meses, presentó recaída a nivel local (testículo), por lo que se suspendió la terapia de mantenimiento y se inició tratamiento con vincristina, esteroides y radioterapia local, con lo cual se logró nuevamente la remisión completa.

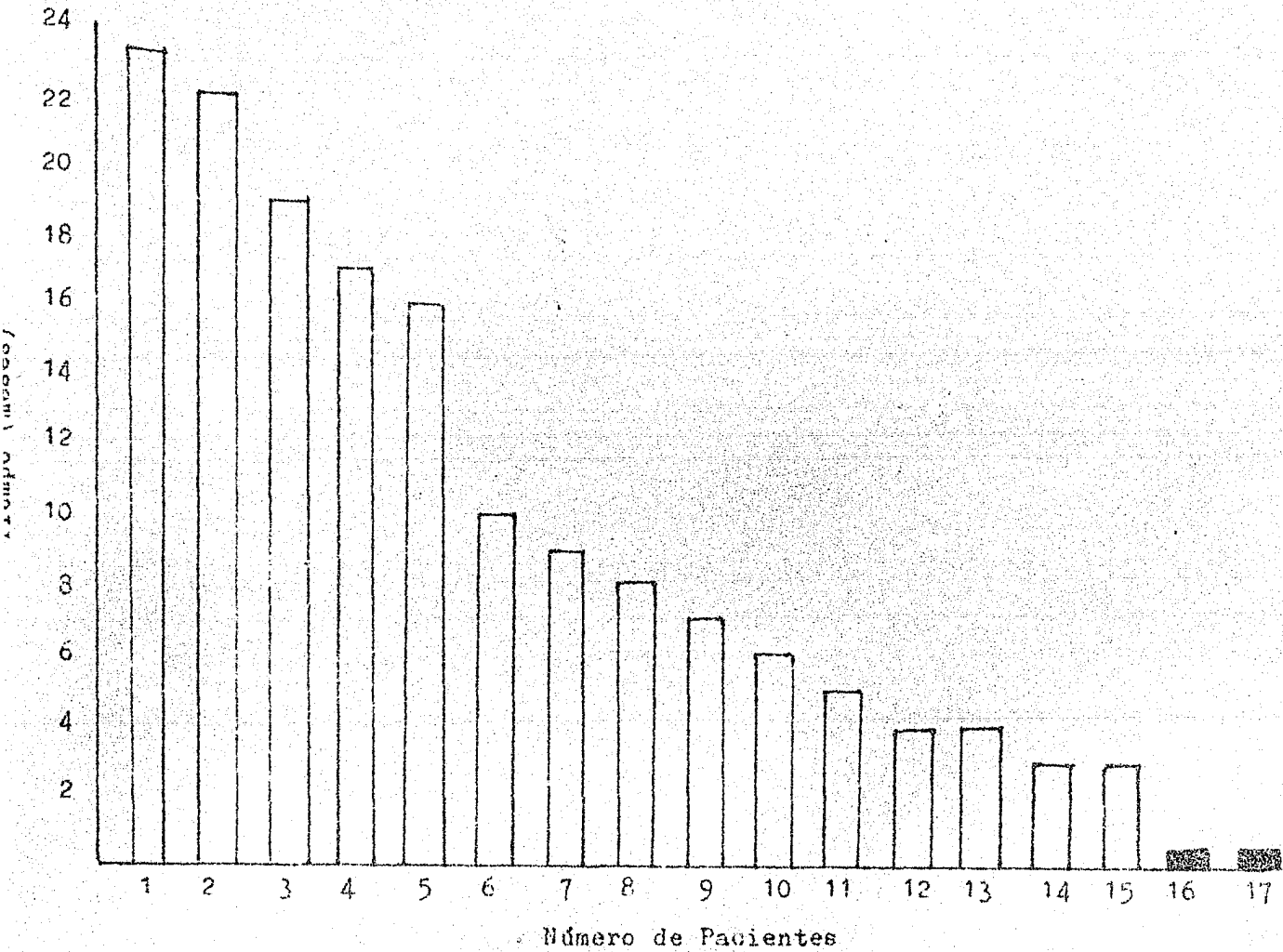
Caso No. 6      C.P.C.      67743      Femenino      4 2/12

Paciente con remisión completa de 2 meses, y que abandonó el tratamiento por 2 meses, regresó con recaída a nivel hematológico, recibiendo tratamiento para inducción de remisión, radiación profiláctica a nivel de sistema nervioso central y estando nuevamente en etapa de mantenimiento abandonó la Institución, ignorándose su estado actual.

A continuación se muestra la relación de los 26 pacientes que actualmente se encuentran bajo control: 2 pacientes en inducción de remisión, 15 en remisión completa y 9 que han recaído.

# GRAFICA # 9

PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA  
Y QUE ACTUALMENTE SE ENCUENTRAN BAJO CONTROL.

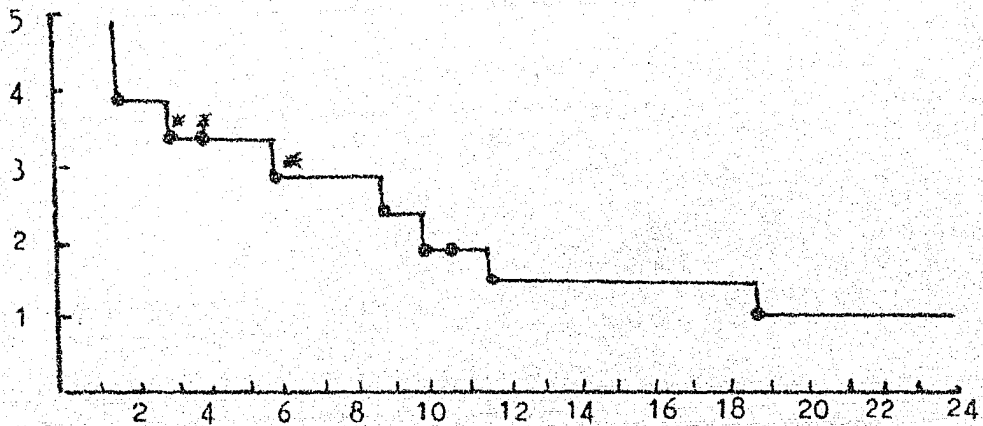


Pacientes en Inducción de Remisión



Pacientes en Remisión completa.

Fig. No. 8. PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA Y QUE ACTUALMENTE SE ENCUENTRAN BAJO CONTROL.



Remisión completa (meses)

● ● ● Pacientes en Recaída.

\* \* \* Recaída por abandono del tratamiento.

## COMPLICACIONES.

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda presentan invariablemente complicaciones de diversa índole, ya sea por el padecimiento en sí o secundarias al tratamiento.

En el grupo de pacientes en estudio, las infecciones constituyen la complicación más frecuente y más grave en las diversas etapas de su evolución. Se consideró de interés analizar por separado, la incidencia de infecciones en cada una de las etapas de tratamiento, de tal manera que nos permitan evaluar más adecuadamente los inconvenientes de cada uno de los esquemas, en relación al riesgo de exposición a infección, por considerar que la quimioterapia y la radioterapia favorecen la instalación de dichos procesos.

## INDUCCIÓN DE REMISIÓN.

Durante esta etapa del tratamiento 32/49 pacientes (70%), — presentaron uno o varios procesos infecciosos. El porcentaje de infecciones observado, es superior al informado hace 2 años por Hughes y Smith (18), en niños que se internaron en el Hospital de St. Jude en Memphis y que fue del 51%. La mortalidad en esta etapa fue de 9.5% que también es superior al 3% informado por los autores mencionados. Este hecho pudiera ser explicado por una incidencia mayor de procesos infecciosos observados en la población general de nuestro medio. Cuatro pacientes fallecieron durante esta etapa del tratamiento: dos en asociación a proceso bacteriano diseminado, uno por meningitis purulenta y recaída simultánea de su proceso leucémico y el 4º paciente, con un proceso viral generalizado (varicela y bronconeumonía).

Los procesos infecciosos observados en nuestra serie se clasificaron como leves en el 24%, moderados en el 38% y severos en el 38%.

TABLA No. XIII

PROCESOS INFECCIOSOS OBSERVADOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOLAS  
TICA AGUDA DURANTE LA FASE DE INDUCCION DE REMISION

| Proceso infeccioso    | No. pacientes | %      |
|-----------------------|---------------|--------|
| Septicemia            | 11            | 20.76  |
| Broncooneumonía       | 6             | 11.32  |
| Abscesos              | 6             | 11.32  |
| Gastroenteritis       | 5             | 9.43   |
| Bronquitis            | 5             | 9.43   |
| Otitis media supurada | 5             | 9.43   |
| Amigdalitis           | 3             | 5.66   |
| Varicela              | 2             | 3.79   |
| Parasitosis           | 2             | 3.79   |
| Meningitis            | 1             | 1.88   |
| Moniliasis            | 1             | 1.88   |
| Flebitis              | 1             | 1.88   |
| Dermatitis (tiña)     | 1             | 1.88   |
| Total                 | 53            | 100.00 |

De los 53 procesos infecciosos únicamente en 23 se logró aislar germen, siendo el más frecuente el estafilococo.

TABLA No. XIV

GERMENES AISLADOS DE PROCESOS INFECCIOSOS EN PACIENTES CON LEUCE-  
MIA LINFOLASTICA AGUDA

| Sitio de cultivo | Germen aislado | No. casos |
|------------------|----------------|-----------|
| Piel             | Estafilococo   | 3         |
|                  | Pseudomona     | 2         |
| Oído             | Estafilococo   | 6         |
|                  | Pseudomona     | 1         |
| Coprocultivo     | E. coli        | 3         |
|                  | Salmonella     | 1         |
|                  | Shigella       | 2         |
| Exudado faríngeo | Estreptococo   | 2         |
| Hemocultivo      | Salmonella     | 2         |
| L.C.R.           | Hemophilus     | 1         |
|                  | Influenza      |           |

Los procesos infecciosos severos se caracterizaron por cursar con leucopenia y neutropenia importantes como puede observarse en la tabla No. XV, en la que se muestra la relación del proceso infeccioso severo, con cifras de leucocitos y neutrófilos absolutos correspondientes. La respuesta al tratamiento instituido, en forma temprana e intensiva, fue buena, excepto en 3 pacientes de este grupo que fallecieron.

TABLA No. XV

RELACION DEL PROCESO INFECCIOSO CON LEUCOCITOS Y NEUTROFILOS ABSOLUTOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

| Infección                    | Leucocitos/mm <sup>3</sup> | Neutrófilos absolutos/mm <sup>3</sup> | Hemocultivo            |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| Bronconeumonía + septicemia  | .100                       | 30                                    | -                      |
| Bronconeumonía + septicemia  | .300                       | 92                                    | -                      |
| Bronconeumonía + septicemia  | .800                       | 340                                   | - +                    |
| Bronconeumonía + septicemia  | 1.900                      | 870                                   | -                      |
| Bronconeumonía + septicemia  | 1.100                      | 330                                   | -                      |
| Bronconeumonía + septicemia  | 1.400                      | 264                                   | -                      |
| Gastroenteritis + septicemia | .600                       | -                                     | Salmonella B           |
| Gastroenteritis + septicemia | .750                       | -                                     | Salmonella B           |
| Gastroenteritis + septicemia | 1.100                      | 740                                   | -                      |
| Gastroenteritis + septicemia | 1.800                      | 540                                   | -                      |
| Meningitis + septicemia      | 2.500                      | 880                                   | Hemophilus Influenze + |
| Meningitis + septicemia      | 3.600                      | 420                                   | - +                    |
| + Pacientes que fallecieron. |                            |                                       |                        |

En los pacientes, cuyo proceso infeccioso se clasificó como moderado o leve, la cifra de leucocitos varió en general, entre 2,000 y 4,000/mm<sup>3</sup>.

# TRATAMIENTO DE CONSOLIDACION.

13/42 pacientes que fueron evaluados en esta fase (30.9%) presentaron infecciones, habiendo fallecido 3 por asociación de infección severa y aplasia medular.

TABLA No. XVI

## PROCESOS INFECCIOSOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DURANTE LA FASE DE CONSOLIDACION

| Proceso infeccioso          | No. pacientes | %      |    |
|-----------------------------|---------------|--------|----|
| Septicemia                  | 3             | 23.07  | ++ |
| Bronconeumonía              | 2             | 15.39  | +  |
| Otitis media supurada       | 2             | 15.39  |    |
| Abcesos glúteos             | 2             | 15.39  |    |
| Infección de vías urinarias | 1             | 7.69   |    |
| Amigdalitis                 | 1             | 7.69   |    |
| Moniliasis                  | 1             | 7.69   |    |
| Varicela                    | 1             | 7.69   |    |
| Total                       | 13            | 100.00 |    |

+ Pacientes que fallecieron.

## TERAPIA MASIVA INTERMITENTE.

De los 10 pacientes que recibieron terapia masiva intermitente inmediatamente después de alcanzada la remisión total, 7 presentaron procesos infecciosos (70.0%), con desenlace fatal en 2.

TABLA No. XVII

---

PROCESOS INFECCIOSOS DURANTE LA FASE DE TERAPIA DE MANTENIMIENTO.

---

| Infección       | No. pacientes | %       |
|-----------------|---------------|---------|
| Septicemia      | 4             | 57.16 + |
| Bronconeumonía  | 1             | 14.28 + |
| Meningitis      | 1             | 14.28   |
| Gastroenteritis | 1             | 14.28   |
| Total           | 7             | 100.00  |

+ Pacientes que fallecieron.

---

En 4 pacientes se aislaron gérmenes; E. coli en 2 coprocultivos y estafilococo aureus coagulasa positivo en 2 cultivos de piel.

RADIACION PROFILACTICA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

De los 32 pacientes que alcanzaron esta fase, sólo 4 (12.5%), presentaron proceso infeccioso, que fueron: meningitis, otitis media supurada y gastroenteritis respectivamente. Todos ellos con buena respuesta al tratamiento antibiótico instituido.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO.

De los 27 pacientes que alcanzaron esta fase, 18 de ellos se infectaron en más de una ocasión y se clasificaron como leves en 21 casos (35.5%), moderados en 29 (49.1%) y severas en 9 pacientes (15.2%).

TABLA No. XVIII

---

PROCESOS INFECCIOSOS DURANTE LA ETAPA DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

---

| Proceso infeccioso    | No. pacientes | %      |
|-----------------------|---------------|--------|
| Gastroenteritis       | 10            | 16.96  |
| Amigdalitis           | 10            | 16.96  |
| Otitis media supurada | 9             | 15.26  |
| Probable septicemia   | 7             | 11.88  |
| Bronconeumonía        | 7             | 11.88  |
| Bronquitis            | 3             | 5.08   |
| Herpes zoster         | 3             | 5.08   |
| Abcesos               | 2             | 3.38   |
| Herpes simple         | 2             | 3.38   |
| Varicela              | 1             | 1.69   |
| Parotiditis           | 1             | 1.69   |
| Conjuntivitis         | 1             | 1.69   |
| Plodermatitis         | 1             | 1.69   |
| Moniliasis            | 1             | 1.69   |
| Flebitis              | 1             | 1.69   |
| Total                 | 59            | 100.00 |

---

De los 59 procesos infecciosos sólo se logró aislar germen en 14 de ellos.

TABLA No. XIX

---

GERMENES AISLADOS DE PROCESOS INFECCIOSOS DURANTE LA FASE DE MANTE  
NIMIENTO.

---

| Sitio de cultivo | Gérmén aislado | No. casos |
|------------------|----------------|-----------|
| Oído             | Pseudomona     | 3         |
|                  | Estafilococo   | 2         |
| Piel             | Estafilococo   | 2         |
| Coprocultivo     | E. coli        | 4         |
|                  | Shigela        | 1         |
|                  | Salmonella     | 1         |
| Exudado faríngeo | Estreptococo   | 1         |

---

En las diversas etapas del tratamiento se observó una prevalencia de procesos infecciosos de etiología bacteriana. En la etapa de mantenimiento se observó además un incremento en la presentación de infecciones de etiología viral. La incidencia de procesos infecciosos por hongos fue discreta y no hemos observado hasta el momento ninguna infección por germen oportunista (neumocistis carini, toxoplasmosis, etc.).

## COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA QUIMIOTERAPIA.

Las manifestaciones indeseables por drogas fueron variables y todos los pacientes las presentaron en mayor o menor grado, constituyendo otra de las complicaciones observadas.

En la fase de inducción de remisión, tanto los esteroides como el sulfato de vincristina, ocasionaron manifestaciones diversas de intolerancia en todos los pacientes sometidos al tratamiento. La prednisona produjo Síndrome de Cushing en todos ellos, con aumento de peso variable, debilidad muscular, hirsutismo, estrías cutáneas, edema, cambios de conducta y equimosis. La hipertensión arterial, glucosuria y osteoporosis fueron variables. También se observaron en forma constante síntomas de intolerancia gástrica manifestados por náuseas, vómitos y dolor abdominal.

En relación al sulfato de vincristina las parestesias, neuritis y alopecia, fueron las manifestaciones más frecuentemente observadas, siendo en general leves o moderadas en intensidad, sin embargo, en 2 pacientes las manifestaciones de neuritis fueron severas impidiendo la deambulacion por varias semanas.

TABLA No. XX

### COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA ADMINISTRACION DE PREDNISONA Y VINCRISTINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

| Droga       | Complicación          | No. pacientes | %      |
|-------------|-----------------------|---------------|--------|
| Prednisona  | Síndrome Cushing      | 49            | 100.00 |
|             | Gastritis             | 14            | 28.57  |
|             | Diabetes esteroidea   | 1             | 2.04   |
| Vincristina | Alopecia              | 17            | 34.69  |
|             | Neuropatía periférica | 2             | 4.08   |
|             | Parálisis facial      | 1             | 2.04   |
|             | Insuficiencia renal   | 1             | 2.04   |

Durante la fase de consolidación y mantenimiento, las principales manifestaciones de intolerancia fueron las de irritación gástrica y que pueden atribuirse a las 3 drogas utilizadas: 6-Mercaptopurina, methotrexate y ciclofosfamida.

TABLA No. XXI

COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON -  
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

| Droga            | Complicación                       | No. pacientes | %     |
|------------------|------------------------------------|---------------|-------|
| 6-Mercaptopurina | Anorexia                           | 26            | 61.90 |
|                  | Vómitos                            | 23            | 54.76 |
|                  | Leucopenia                         | 17            | 34.69 |
|                  | Aplasia medular                    | 5             | 11.90 |
|                  | Leucopenia y anemia                | 4             | 9.52  |
| Methotrexate     | Úlcera en tracto Gastrointestinal. | 4             | 9.52  |
| Ciclofosfamida   | Alopecia                           | 7             | 16.66 |
|                  | Cistitis hemorrágica               | 2             | 4.76  |

En la fase de radiación, la alopecia se observó en todos los pacientes sometidos al tratamiento, (siendo variables las demás manifestaciones). La depresión de médula ósea manifestada principalmente por leucopenia, se observó preferentemente en los pacientes que recibieron radiación craneocespinal, siendo necesario en algunos, la supresión temporal del tratamiento. Frecuentemente los pacientes presentaron náuseas, vómitos y anorexia importante.

TABLA No. XXII

COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA RADIACION EN PACIENTES CON LEUCE-  
MIA LINFOBLASTICA AGUDA.

| Complicación       | No. pacientes | %      |
|--------------------|---------------|--------|
| Alopecia           | 17            | 100.00 |
| Vómitos y anorexia | 12            | 70.58  |
| Cefalea            | 10            | 58.82  |
| Leucopenia         | 7             | 41.17  |
| Quemadura de piel  | 1             | 5.88   |

Los pacientes que recibieron radiación craneal más methotrexate intratecal como terapia de esterilización a sistema nervioso central, mostraron síntomas diversos de intolerancia de los cuales los más frecuentes fueron: náuseas y vómitos, en algunos se presentó dolor en el sitio de aplicación, fiebre transitoria, parestesias y un paciente presentó aracnoiditis química.

DISCUSION.

Edad y sexo.- En lo referente al sexo la relación masculino-femenino fue de 1.2 : 1.0 lo que concuerda con lo reportado en otras series de autores de nuestro medio y que varía de 1.1 y 1.7 : 1.0 (1-18-19-20-21). La mayor incidencia se observó entre las edades preescolar y escolar, con prevalencia en la edad escolar. Estos resultados difieren de una serie previamente informada en nuestro medio, en donde la mayor incidencia se observó en la edad escolar (20).

Estado de nutrición.- En los pacientes estudiados no se encontró relación entre el estado de nutrición y el padecimiento, por lo cual no podemos considerar este parámetro como determinante de la frecuencia de leucemia aguda en niños.

Sintomatología.- Los datos sobresalientes del cuadro clínico son similares a los informados por otros autores ya que el síndrome anémico se encontró en 92% de los pacientes estudiados (90 y 97% en otras series 20-21): la presencia de síndrome neutropénico o febril fue observada en el 74.2% (78 y 84% en otras series); el síndrome purpúrico estuvo presente en nuestra serie en el 67% de los pacientes (47 y 56%) y el síndrome infiltrativo estuvo presente en el 90% de los pacientes, siendo la localización más frecuente en ganglios y menor a nivel de hígado, bazo, huesos, etc. (siendo lo reportado en otras series 77 y 58%).

#### Tratamiento.

Inducción de remisión.- En esta fase se obtuvo remisión completa en el 100% de los pacientes. Estos resultados son comparables con series en las que se analizan grupos pequeños de pacientes tratados con un esquema similar y es de suponer que al aumentar el número de ellos, la inducción de remisión se ajuste al 90% informado en series con numerosos pacientes (6-22-23). La mortalidad observada en este período de tratamiento fue 3 veces superior a lo reportado por otros autores (24) y se atribuye en forma fundamental a la asociación de procesos infecciosos bacterianos aunque, a diferencia de otras series, la mortalidad fue mayor en la fase tardía de esta etapa de tratamiento. De los 4 pacientes que fallecieron, en uno se atribuyó a una infección cruzada de etiología viral (varicela sistémica): los otros 3 pacientes presentaron procesos infecciosos bacterianos generalizados. Estos resultados apoyan la recomendación de un grupo de investigadores para manejar a los pacientes como ambulatorios durante la inducción de remisión del proceso leucémico, después de un período de hospitalización de una a dos semanas y cuando se esté convencido de que no existen procesos infecciosos asociados o manifestaciones hemorrágicas activas que pongan en peli

gro la vida del paciente.

El 7% de los pacientes falleció inmediatamente a su ingreso a la Institución, lo que confirmó la opinión de que los pacientes leucémicos en nuestro medio ingresan en peores condiciones clínicas, que los pacientes de países altamente evolucionados. Silva - Sosa y col. (1971), han informado que la situación clínica de ingreso de estos pacientes al Hospital Infantil de México, ha mejorado en los últimos años en relación a las series de hace 15 y 20 años, lo que dichos autores atribuyeron a la mejor educación médica actual de la población en general y a la mayor facilidad de detección del padecimiento por los pediatras en particular. Los resultados de la presente serie, con un elevado porcentaje de pacientes con niveles socioeconómicos y culturales bajos, plantea el hecho de que la educación médica, no ha alcanzado en forma similar a todos los estratos o esferas de la población.

Tratamiento de consolidación.- Como era lógico esperar, los pacientes que recibieron citorreducción temprana con terapia de consolidación o los que iniciaron tratamiento de mantenimiento inmediato con terapia masiva intermitente antes de proceder a la esterilización de células leucémicas del sistema nervioso central, fueron los que mostraron mayor toxicidad, (pancitopenia periférica, aplasia medular, etc.) atribuyéndose ésta como una causa directa de la muerte en 5 pacientes (pág. 38). Esto confirma la idea de que la utilización de diseños terapéuticos a expensas de agentes mielotóxicos cuyos efectos colaterales se suman en una etapa en donde la recuperación de células normales de la médula ósea aún no es completa, resulta de alto riesgo como ha sido consignado previamente en la literatura (25-26). Estas condiciones deben obligar necesariamente a la hospitalización del paciente para vigilancia longitudinal de las alteraciones hematológicas y para la detección inminente de procesos infecciosos agregados.

En nuestra serie, 3 de los pacientes que recibieron tratamiento de citorreducción en etapas tempranas de la remisión fallecieron a consecuencia directa de la misma y 2 de los que iniciaron terapia de mantenimiento a base de terapia masiva intermitente, tam-

bién fallecieron. El resto de los pacientes presentaron grados diversos de hipoplasia medular e infecciones consecutivas al mismo, de menos severidad.

Radiación profiláctica a sistema nervioso central.-- Hasta el momento no parece haber diferencia entre el inicio de radioterapia -- de esterilización a nivel de sistema nervioso central 5 semanas -- después de la inducción de remisión como se realizó en el presente estudio y las 4 semanas informadas por el grupo de St Jude (9-10), o como se ha preconizado recientemente, inmediatamente después de la inducción de remisión (27). De los 32 pacientes que alcanzaron esta etapa de tratamiento sólo en 2 se observó recaída a nivel de sistema nervioso central; en uno de ellos se detectó células inmaduras en el líquido cefalorraquídeo antes de iniciar radiación profiláctica a sistema nervioso central y a pesar de que se aumentó -- la dosis a 3500 rads y 5 dosis de methotrexate intratecal, 6 meses después presentó recaída al mismo nivel, de la que se recuperó a -- base de methotrexate intratecal, presentando una tercera recaída a sistema nervioso central 6 meses después, asociada a recaída hematológica. La otra paciente presentó recaída a nivel de sistema -- nervioso central después de 12 meses de remisión y 4 meses más tarde tuvo recaída hematológica.

Tratamiento de mantenimiento.-- El esquema de mantenimiento se programó con terapia continua modificada (Pinkel) y ciclos periódicos de terapia masiva intermitente, encontrándose hasta la fecha 3 pacientes con remisión completa prolongada de su proceso leucémico. Esta observación, si se excluyen los pacientes que mostraron recaída por abandono de la terapia de sostén o de las leucemias consideradas como de mal pronóstico a su ingreso (22-28) parece confirmar lo informado previamente en nuestro medio y en el extranjero, de -- que es más útil la terapia de mantenimiento con drogas simultáneas que con drogas únicas administradas en forma continua o cíclica -- hasta la recaída (9-22-23).

De los resultados obtenidos en el presente trabajo, se concluyó que parece ser de mayor utilidad en el mantenimiento de la remi-

sión el esquema de terapia masiva intermitente, con ciclos de pseudorreinducción cada 5 semanas. En el grupo que recibió tratamiento continuo, se observaron recaídas en un mayor número de pacientes, a diferencia del otro grupo en que las recaídas se asociaron con complicaciones atribuibles a la quimioterapia administrada. Esta impresión inicial debe ser corroborada con la observación de un mayor número de pacientes en grupos comparables de ambos esquemas terapéuticos.

Uno de los problemas más graves que pueden presentarse con el esquema de terapia masiva intermitente, es que la agresión constante con drogas depresoras de médula ósea y de la respuesta inmune, pueden provocar la muerte de los pacientes durante los períodos de aplasia medular por hemorragia activa incontrolable consecutiva a la trombocitopenia o procesos infecciosos diseminados de etiología bacteriana, viral o por hongos (29-30-31). El tratamiento continuo fue mejor tolerado por el grupo que lo recibió, observándose menos efectos indeseables y menor número de procesos infecciosos agregados, sin embargo parece existir menor número de destrucción de células leucémicas que con el esquema de terapia masiva intermitente juzgado por el número de pacientes que presentó recaída a pesar de continuar en control estricto. Hasta la fecha no se ha logrado determinar por cuanto tiempo pueden administrarse ciclos de drogas depresoras de médula ósea sin llegar a producir una aplasia irreversible, por lo cual se ha programado en principio como recomendación diversos grupos de investigadores, un período de tratamiento de 3 años, si persiste la remisión hematológica completa (8-23).

Finalmente concluimos que la observación durante 26 meses de un pequeño número de pacientes de cada grupo, no permite obtener conclusiones categóricas sobre la bondad de los esquemas terapéuticos utilizados, pero resulta interesante señalar que las recaídas observadas en un buen número de ellos estuvieron en relación a abandono del tratamiento, a modificación del esquema terapéutico o al mal pronóstico que desde su ingreso se tuvo por el tipo morfológico de las células inmaduras. La remisión completa en el resto de los pacientes que se encuentran en control como ambulatorios, varía de 2 a 24 meses y realizan una vida prácticamente normal.

## COMPLICACIONES.

Infecciones..- Existen varias causas por las cuales el paciente leucémico es incapaz de localizar en forma adecuada los procesos infecciosos. Entre éstas se han mencionado algunas que son inherentes -- al proceso leucémico en sí y otras que se han atribuido a la quimioterapia instituida (31-32).

Los factores que disminuyen la resistencia a las infecciones -- por el proceso leucémico son las siguientes:

- 1.- Granulocitopenia.
- 2.- Fagocitosis defectuosa.
- 3.- Actividad de los granulocitos disminuida.
- 4.- Actividad leucotóxica disminuida.
- 5.- Inmunidad humoral defectuosa.
- 6.- Ulceraciones gastrointestinales (infiltración).

Las causas que disminuyen la resistencia a las infecciones por quimioterapia son las siguientes:

- 1.- Granulocitopenia.
- 2.- Fagocitosis disminuida.
- 3.- Actividad leucotóxica disminuida.
- 4.- Inmunidad humoral defectuosa.
- 5.- Ulceraciones gastrointestinales.

Como se puede observar en el presente trabajo, únicamente en el 46% de los pacientes pudo documentarse con aislamiento del gérmen, la etiología del proceso infeccioso. En el resto se sospechó éste clínicamente, por la presencia de fiebre elevada y sostenida, facies toxicoinfecciosa, colapso vascular agudo y deterioro progresivo de sus condiciones generales, asociado con neutropenia severa. En estos casos, la conducta fue iniciar tratamiento como probable proceso septicémico a gérmen no identificado, cubriendo la posibilidad -- de gram positivo y gram negativo (31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42).

En ocasiones se detectó foco infeccioso aparente, como probable puerta de entrada a diseminación del proceso infeccioso: gastro

enteritis, neumonía, bronconeumonía, abscesos de piel, otitis media supurada, vesículas de piel infectadas secundariamente (postvaricela) etc. y se normó el criterio terapéutico de acuerdo a la etiología más probable, tomando en cuenta la prevalencia de gérmenes patógenos en áreas específicas.

Los esquemas y dosis terapéuticas de los antibióticos utilizados fueron las siguientes:

1.- En procesos catalogados como fiebre de etiología obscura.

|              |                  |      |            |
|--------------|------------------|------|------------|
| Carbencilina | 400 mg/Kg/24 hs. | I.V. | cada 6 hs. |
| Cefalotina   | 200 mg/Kg/24 hs. | I.V. | cada 6 hs. |

2.- Cuando se sospecha infección por pseudomona.

|              |                  |      |            |
|--------------|------------------|------|------------|
| Carbencilina | 400 mg/Kg/24 hs. | I.V. | cada 6 hs. |
| Gentamicina  | 6 mg/Kg/24 hs.   | I.V. | cada 8 hs. |

3.- Cuando se sospecha infección por estafilococo.

|           |                  |      |            |
|-----------|------------------|------|------------|
| Oxacilina | 200 mg/Kg/24 hs. | I.V. | cada 8 hs. |
|-----------|------------------|------|------------|

4.- Cuando existe proceso infeccioso de vías respiratorias bajas. (excepto estafilococo).

|            |                     |      |             |
|------------|---------------------|------|-------------|
| Cefalotina | 200 mg/Kg/24 hs.    | I.V. | cada 6 hs.  |
| Kanamicina | 10 a 15mg/Kg/24 hs. | I.M. | cada 12 hs. |

o la combinación de,

|             |                  |      |            |
|-------------|------------------|------|------------|
| Cefalotina  | 200 mg/Kg/24 hs. | I.V. | cada 6 hs. |
| Gentamicina | 6 mg/Kg/24 hs.   | I.V. | cada 6 hs. |

5.- Cuando se sospecha proceso septicémico por gram negativos (excepto pseudomona).

|             |                  |      |            |
|-------------|------------------|------|------------|
| Ampicilina  | 200 mg/Kg/24 hs. | I.V. | cada 6 hs. |
| Gentamicina | 6 mg/Kg/24 hs.   | I.V. | cada 8 hs. |

Estos esquemas terapéuticos se utilizaron de 10 a 14 días, y en casos excepcionales se usaron 3 antibióticos de amplio espectro. El resto de los procesos infecciosos que se presentaron en nuestros pacientes, se trataron con los antibióticos específicos y a las dosis habituales.

## QUIMIOTERAPIA.

La complicación más grave que se observó por efecto de la quimioterapia, es la aplasia medular que condicionó hemorragias e infecciones.

En aquellos pacientes en los que la cifra de leucocitos descendía de  $1000/\text{mm}^3$ , se utilizaron rutinariamente anabólicos del tipo de la oximetazona, con el objeto de mejorar la neutropenia y la trombocitopenia, habiendo observado mejorías rápidas y efectivas con ascenso en aproximadamente una semana.

En la mayoría de ellos se utilizaron dosis variables de 2 a 6 mg/Kg/24 hs. por vía oral, sin manifestaciones de intolerancia importantes.

## CONCLUSIONES.

- 1.- Se observó predominio en el sexo masculino, siendo la edad de presentación más frecuente, la escolar y preescolar.
- 2.- Se corroboró el estado de nutrición adecuado, en un 50% de los pacientes, encontrando en el resto desnutrición de I y II grados.
- 3.- Se corroboró la utilidad del sulfato de vincristina y prednisona, para inducir remisión en leucemia aguda linfoblástica, después de 6 a 8 semanas de tratamiento.
- 4.- La mayor mortalidad observada en esta etapa del tratamiento respecto a lo informado por otros autores, apoya la impresión de que el tratamiento de inducción de remisión debe realizarse como ambulatorio, después de un internamiento de 2 semanas y cuando las condiciones del paciente permitan esta conducta.
- 5.- Se confirmó que en esta etapa del tratamiento, la mayoría de los procesos infecciosos corresponden a etiología bacteriana.
- 6.- Se confirmó el alto riesgo potencial de la terapia de citorreducción temprana, inmediatamente después de la inducción de la remisión.

- 7.- Aunque el período de observación aún es corto, parece confirmarse la utilidad del esquema de esterilización de células leucémicas en sistema nervioso central con el uso de radiación y methotrexate intratecal.
- 8.- Se corroboró la pobre respuesta terapéutica en los casos de leucemia aguda indiferenciada y el pronóstico desfavorable en los pacientes con recaída temprana.
- 9.- Parece confirmarse la mayor utilidad de los esquemas de mantenimiento, con drogas simultáneas respecto a drogas únicas en la duración de remisiones más prolongadas.
- 10.- Se estableció un pronóstico desfavorable a largo plazo por el abandono en el tratamiento de sostén.
- 11.- Se confirmó la utilidad de tratamiento antibiótico mixto a "gérmen no identificado" en etapas tempranas y en forma intensiva, en pacientes con leucopenia y neutropenia severa y en presencia de procesos febriles sin foco infeccioso aparente, tanto en etapa de inducción de remisión, como de mantenimiento.
- 12.- Aunque el período de observación es corto y el número de pacientes limitado, parece observarse una mejor respuesta terapéutica durante la terapia de mantenimiento, con los ciclos programados periódicos de tratamiento intensivo (terapia masiva intermitente) y los ciclos de pseudorreinducción periódica cada 5 semanas.
- 13.- El alto porcentaje de deserción motivado por el alto costo del tratamiento, obliga a intentar establecer banco de drogas institucional o nacional.
- 14.- Se observó que la diferencia en el saneamiento ambiental de nuestra población, favorece una frecuencia elevada de procesos infecciosos en nuestros pacientes, en comparación con los países altamente desarrollados, que disminuye los porcentajes de éxito por el tratamiento.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Silva Sosa M.; Sedas M.T.: Leucemia aguda en el niño. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx). 28:381, 1971.
- 2.- Wintrobe M.M. LEUCEMIA. Hematología. Editorial Interamericana. Argentina. 724-830, 1969.
- 3.- Smith C. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA. Hematología Pediátrica. Editorial Salvat. Barcelona. 528-555, 1969.
- 4.- Burchenal H.J. Long-term survivors in acute leukemia and burkitts tumor. Cancer. 21:595, 1968.
- 5.- Schabel H.F. CELLULAR KINETICS AND IMPLICATION IN CANCER CHEMOTHERAPY. Neoplasia in childhood. Year Book Medical Publishers. Chicago. 61-78, 1967.
- 6.- Karen M.; Freireich J.E.; Bodey P.G.: THE CHEMOTHERAPY OF ACUTE LEUKEMIA: A THERAPEUTIC MODEL FOR THE MANAGEMENT OF CHILDHOOD TUMORS. Neoplasia in Childhood. Year Book Medical Publishers. Chicago. 241-258, 1967.
- 7.- Pinkel D.; Hernández K.; Borella L.; Holton Ch.: Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. Cancer. 27: 247, 1971.
- 8.- Pinkel D.: Five-year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. JAMA. 216: 648, 1971.
- 9.- Holland F.J.; Miescher A.F.; Jaffé R.E.: TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA. Leucemia y Linfoma. Editorial Científico-Médica. Barcelona. 54-109, 1973.
- 10.- George P.; Hernández K.; Hustu O.; Pinkel D.: A study of "total therapy" of acute lymphocytic leukemia in children. Pediatric Pharmacology and therapeutics. 72:399, 1968.

- 11.- Rhomes J.A.; Simone.; Pinkel D.: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. Blood. 37: 272, 1971.
- 12.- Hutchison H.J. Hardisty M.R.: Treatment of acute lymphoblastic leukaemia effect of "prophylactic" therapy against central nervous system leukaemia. British Medical Journal. 2: 381, 1973.
- 13.- Pochedly C. LEUKEMIA IN THE NERVOUS SYSTEM. The child with leukemia. Thomas Books. Publisher. Illinois. 61-96, 1973.
- 14.- Evans A.; Gilbert S.E.; Zandstra R.: The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. Cancer. 26: 404, 1970.
- 15.- Rhomes J.A.; Simone V.J.; Hustu O.: A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. Cancer. 29: 381, 1972.
- 16.- Hutchison J.H., Hardisty R.M., Bagshawe K.D.: Treatment of acute lymphoblastic leukaemia: Effect of "Prophylactic" therapy against central nervous system leukaemia. British Medical Journal, 2: 381, 1973.
- 17.- Ramos Galván R., Luna Jaspe H. APENDICE. Desnutrición en el Niño. Impresiones Modernas, S.A. México, D.F. 598-603, 1969.
- 18.- Nathan G.D., Oski A.P. THE LEUKEMIAS AND RETICULOENDOTHELIOSIS. Hematology of Infancy and Childhood. W.B. Saunders company Philadelphia, London, Toronto. 665-730, 1974.
- 19.- Silva Sosa M., Sedas M.T. LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO. Cuadro comparativo entre linfoblásticas y mieloblásticas. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx). 28: 393, 1971.

- 20.- Silva Sosa M., Sedas M.T. LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO.  
Cuadro clínico en 2 períodos de tiempo.  
Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx). 28: 401, 1971.
- 21.- Comunicación personal.  
Frid Malimbaun R. Primeras Jornadas Hemato-Oncológicas en  
Pediatria. Hospital Infantil Iztacalco. Marzo 1975.
- 22.- Lampkin, B.C., Williams, W.B., Maver, A.M.  
TREATMENT OF ACUTE LEUKEMIA. The Pediatric Clinics of North  
America. 19: 1123, 1972.
- 23.- Simone, J. Acute Lymphocytic Leukemia in Childhood.  
Seminars in Hematology. 11: 25, 1974.
- 24.- Hughes, T.W., Smith, R.D.: Infection during Induction of  
remission in acute lymphocytic Leukemia. Cancer. 31: 1008, 1973.
- 25.- Sullivan, M.P. COMPLICATIONS IN THE TREATMENT FOR ACUTE  
LEUKEMIA. Neoplasia in childhood. Year Book Medical  
Publishers. Chicago. 259, 1967.
- 26.- Bodey, P.G., Herish, M.: THE PROBLEM OF INFECTION IN CHILDREN  
WITH MALIGNANT DISEASE. Neoplasia in childhood. Year Book  
Medical Publishers. Chicago. 135, 1967.
- 27.- Hagbin, M., Charlotte, T.C., Clarkson, B.C., Valerie, M.,  
Barchenal, J.H., Murphy, L.: Treatment of acute lymphoblastic  
Leukemia in children with "Prophylactic" intrathecal methotrexate  
and intensive systemic chemotherapy. Cancer Research,  
35: 807, 1975.
- 28.- Stephen, L.G., Fernbach, J.D., Vietti, J.T., Sullivan, P.M.,  
Haggard, E.M., Berry, H.D., Kemp, D.: Factors Influencing  
Survival in Pediatric Acute Leukemia. Cancer. 32: 1542, 1973.

- 29.- Bodey G.P., Bucley M., Sathe S.Y., Freireich J.E.;  
Quantitative Relationships between circulating leucocytes and  
infection in patients with acute leukemia. *Annals Internal  
Medicine*. 328, 1965.
- 30.- Mirsky S.H., Cuttner J.; Fungal infection in acute leukemia.  
*Cancer*. 30: 348, 1972.
- 31.- Hughes W., Feldman S., Cox F.; ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN  
NIÑOS CON CANCER. *Clínicas Pediátricas de Norte América*.  
Editorial Interamericana. 538, 1974.
- 32.- Pochedly C.; INFECTIONS. *The Child with Leukemia*. Thomas Books.  
Publisher. Illinois. 132, 1973.
- 33.- Middelmann L.E., Watanabe A., Kaizer H., Bodey P.G.;  
Antibiotic combinations for infections in neutropenic patients.  
*Cancer*. 30: 573, 1972.
- 34.- Sanders E.V., Joseph E.J., Taggart J.P.; Adverse Reactions to  
cephalothin and cephapirin. *The New England Journal of  
Medicine*. 290: 424, 1974.
- 35.- Grune W.H., Moody M., Schimpff S., Young V.M., Wiernik;  
*Pseudomonas aureginos* resistant to carbenicillin and gentamicin.  
*Annals of Internal Medicine*. 79: 684, 1973.
- 36.- Sickles E.A., Young V.M., Greene W.H., Wiernik P.; *Annals of  
Internal Medicine*. 79: 528, 1973.
- 37.- Comunicación Personal.  
Simons J., Hustu H.O.; Total therapy of childhood acute  
lymphocytic leukemia. Study VII. 1973.
- 38.- Stein R.; The white blood cell count in fevers of unknown  
origin. *Amer J. Dis Child*. 124: 60, 1972.

- 39.- Spiers A.S., Tattersall H.G.: Indications for systemic antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. British Medical Journal. 4: 440, 1974.
- 40.- Middleman E.L., Watanabe A., Kaizer H., Bodey G.P.: Antibiotic combinations for infections in neutropenic patients. Cancer. 30: 573, 1972.
- 41.- Rodriguez V., Burgess M., Bodey G.P.: Management of fever of unknown origin in patients with neoplasms and neutropenia. Cancer. 32: 1007, 1973.
- 42.- Levine A.S., Siegel M.D., Hauser B.S., Bennett J.E., Henderson E.S.: Protected environments and prophylactic antibiotics. The New England Journal of Medicine. 288: 477, 1973.