

112406



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**COMPARACION DE DOS ESQUEMAS DE  
TRATAMIENTO PARA LEUCEMIA AGUDA  
LINFOBLASTICA EN EL SERVICIO DE  
HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRIA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE :  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA  
PEDIATRICA**

**PRESENTA:  
DRA. MIRNA GUADALUPE RIOS OSUNA**

**TUTOR:  
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA**



MEXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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


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

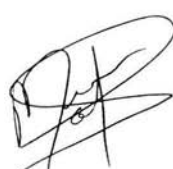
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

COMPARACION DE DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA  
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN EL SERVICIO DE  
HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

  
Dr. Pedro A. Sánchez Márquez  
Director de Enseñanza

  
Dr. Luis Heshiki Nakandakari  
Jefe del Departamento de Pre y postgrado

  
Dr. Rogelio Paredes Aguilera  
Jefe del servicio de Hematología Pediátrica  
Profesor Titular del curso  
Tutor de trabajo de investigación

  
Dra. Norma López Santiago  
Medico adscrito al servicio de Hematología Pediátrica  
Cotutor de trabajo de investigación



## INDICE

I.	INTRODUCCION	4
II.	JUSTIFICACION	8
III.	OBJETIVOS	9
IV.	DISEÑO DEL ESTUDIO	9
V.	MATERIAL Y METODOS	10
	5.1 Criterios de inclusión	
	5.2 Criterios de exclusión	
VI.	DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLE DE ESTUDIO	11
VII.	RESULTADOS	12
VIII.	DISCUSION	13
IX.	CONCLUSIONES	16
X.	BIBLIOGRAFIA	17
XI.	ANEXO 1	20
XII.	ANEXO 2	22
XIII.	ANEXO 3	25
XIV.	TABLAS	
	14.1 Tabla 1 y 2	27
	14.2 Tabla 3 y4	28
	14.3 Tabla 5	29
	14.4 Tabla 6	30
	14.5 Figura 1	31
	14.6 Figura 2	32

## INTRODUCCION

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica. En las dos últimas décadas se han logrado avances notables en el tratamiento de la enfermedad que actualmente puede prever una supervivencia libre de enfermedad mayor de cinco años en el 60-70% de los niños recién diagnosticados y es probable que la mayoría de estos enfermos lleguen a curarse eventualmente en los próximos años.<sup>1,2</sup>

La primera descripción de un paciente con leucemia fue publicada en 1827. Posteriormente en 1845 Virchow en Alemania, Bennett y Caigie en Escocia en reportes separados reconocieron a esta como una enfermedad de "las células blancas de la sangre". Dos años más tarde Virchow introdujo el término de "Leucemia". En 1878 Neumann estableció la presencia de leucemia mielóide. Turk en 1903 estableció la relación entre leucemias y linfomas. Ehrlich's en 1891 introdujo los métodos de tinción para identificar los distintos tipos de leucemia. En 1913 fue clasificada como linfocítica crónica, mielóide crónica, linfocítica aguda, mieloblástica aguda, monocítica o eritroleucemia. Progresos en la descripción de leucemia, fueron paralelos al desarrollo de nuevas técnicas de clasificación como son tinciones especiales, microscopia electrónica, análisis cromosómico, inmunofenotipo y estudios moleculares. En 1947, Farber y cols, dieron ácido fólico a un niño con Leucemia aguda, produciendo aceleración de la leucemia, posteriormente administraron aminopterina (antimetabolito del ácido fólico), observando remisiones clínicas y hematológicas por varios meses. Un año después se observó que la ACTH producía remisiones breves en LAL, sus análogos cortisona y predisona mostraron actividad similar reemplazando a la ACTH.. En 1953 Burchenal y asociados, mostraron que la 6-mercaptopurina producía remisiones en pacientes con LA especialmente niños, utilizándola posteriormente en quimioterapia combinada con Prednisona y metotrexate. En 1959 un análogo de la mostaza nitrogenada la Ciclofosfamida, con menos toxicidad en la producción de plaquetas fue introducido. En 1962, la vincristina, se mostró que producía remisiones completas en niños con LAL resistentes a otras drogas.<sup>1,2,3,4</sup>

La LAL es una de las formas de cáncer más sensibles a la quimioterapia, varios de los principios de la quimioterapia moderna provienen de lo aprendido a tratar LAL, incluyendo el concepto básico de utilización de quimioterapia de combinación, de la importancia de la intensidad de dosis máxima y de la necesidad de quimioterapia dirigida a sitios anatómicos de la enfermedad inaccesibles a la acción de tratamientos sistémicos.<sup>5</sup> La mayor parte de los medicamentos antileucémicos producen sus efectos citotóxicos al obstaculizar en alguna etapa, la síntesis o función de los ácidos nucleicos vitales: DNA y RNA. La ciclofosfamida, daunorrubicina y tenipósido dañan directamente a los ácidos nucleicos al producir enlaces cruzados inter e intrafilamento, roturas de filamento o daño de tipo oxidante. Los antimetabolitos son análogos estructurales de intermediarios vitales en las vías biosintéticas y actúan como sustratos para las enzimas en estas vías, ya sea inhibiendo etapas en la síntesis de los ácidos nucleicos, o bien incorporándose a estas macromoléculas para dar lugar a productos defectuosos. La vincristina se adhiere a la tubulina disgregando el sistema microtubular de las células e interviene en varias funciones vitales de la célula como la mitosis y otras. Los esteroides inducen apoptosis e inhiben la proliferación celular mediante interferencia de la transcripción, inhibiendo el receptor AP-1, este receptor se une a proteínas llamadas "Jun" y "Fos" formando un complejo que activa numerosos genes que juegan un papel importante en la proliferación celular. La asparaginasa proporciona terapia nutricional selectiva mediante depleción de la masa circulante de L-asparagina, un aminoácido no esencial que no puede ser sintetizado por los linfoblastos. Las células que proliferan activamente son más susceptibles a los efectos de estos agentes, de tal manera que, las neoplasias de crecimiento alto como las LAL

son quimiosensibles. Los tejidos normales con recambio celular rápido (médula ósea y mucosas de revestimiento) también son afectados por los medicamentos antileucémicos, dando lugar a las manifestaciones tóxicas del tratamiento.<sup>5,6,7</sup>

En la década de 1960 estudios realizados en SJCRH y basados en conceptos de tratamiento total del paciente con fases de inducción, mantenimiento y tratamiento específico a SNC, demostraron que hasta un 50% de los niños afectados de LLA eran potencialmente curables. En las décadas subsiguientes múltiples estudios por grupos colaborativos han confirmado la curabilidad de LAL en un gran número de pacientes.<sup>3</sup>

Aunque existen diferencias entre los tratamientos ofrecidos a pacientes con LAL entre varios centros de distintos países, todos tienen en común cuatro componentes o fases: inducción a la remisión, intensificación/consolidación, tratamiento específico a SNC y mantenimiento.<sup>3</sup>

La fase de inducción conlleva el uso de glucocorticoide, vincristina y L-asparaginasa, muchos tratamientos contemporáneos utilizan adicionalmente otros agentes quimioterapéuticos incluyendo antraciclinas, ciclofosfamida, citarabina y epipodofilotoxina. El término de esta etapa de tratamiento se define como la ausencia de signos y síntomas en el paciente, normalización de los valores hematológicos y la ausencia de blastos en un aspirado de médula ósea con celularidad normal.<sup>3,4,5,6</sup>

El propósito de la fase de consolidación/intensificación es lograr una mayor reducción de la masa leucémica, particularmente de aquellos linfoblastos que han resistido la fase inicial, incluye metotrexate en altas dosis y rescate con ácido fólico y el uso combinado con 6-mercaptopurina en altas dosis, reduciendo con estas drogas la probabilidad de recidivas a médula ósea y sitios extramedulares.<sup>3,4,5,6</sup>

La profilaxis a SNC, con quimioterapia intratecal en conjunto con terapia sistémica adecuada, ha disminuido importantemente las recidivas a SNC, se utilizan el metotrexate solo o combinado con citarabina y esteroides. El uso de radiación se reserva para pacientes que tienen más de 5 leucocitos con blastos en LCR y aquellos con características clínicas de alto riesgo a desarrollar enfermedad en el SNC.<sup>3,4,5,6</sup>

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es erradicar las células leucémicas de baja capacidad proliferativa, permitiendo que el sistema inmune endógeno participe en la erradicación de la enfermedad oculta y a la vez, permitir que los mecanismos de apoptosis supriman el crecimiento de blastos residuales. Se utiliza quimioterapia semanal con drogas pares como vincristina-prednisona, ciclofosfamida-VP16, citarabina-VP16 y metotrexate-mercaptopurina, en forma rotativa. El tratamiento rotativo con fármacos sin resistencia cruzada permite el uso, de múltiples agentes efectivos contra la enfermedad.<sup>3,4</sup>

La citotoxicidad de los fármacos es proporcional tanto a la concentración del medicamento como a la duración del contacto con éste. El tiempo de exposición a un medicamento esta determinado principalmente por la velocidad de eliminación del fármaco o su biotransformación, por lo tanto es esencial conocer la vía de eliminación de los agentes antileucémicos para poder pronosticar y prevenir efectos tóxicos graves en pacientes con disfunción orgánica.<sup>4,5</sup>

Los efectos tóxicos agudos de muchos antileucémicos son náuseas, vómito, mielosupresión, alopecia, mucositis, reacciones alérgicas o cutáneas y ulceración local debida a extravasación subcutánea del medicamento. Gran número de fármacos presentan también efectos tóxicos tardíos únicos que afectan varios órganos; por ejemplo, la cardiotoxicidad asociada a la administración de antraciclicos.

Los efectos secundarios tardíos de la quimioterapia del cáncer incluyen efectos sobre el crecimiento, desarrollo y función reproductiva, así como posibles daños permanentes cardiacos, pulmonares o renales y posibles efectos carcinógenos y teratógenos.<sup>3,4,5,6</sup>

Lo reportado en la literatura, en diversos estudios es una sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 65% hasta 80%, como se describe a continuación.

AEIOP-ALL88 (N=396) SLE 66.4+/- 2.4 a 5 años. (1988-1992)<sup>7</sup>

## BFM

En cuatro estudios realizados por el grupo de estudios BFM se reporta SLE a 8 años: ALL-BFM 81(N=611) 65.8%; ALL-BFM 83(N=653) 62.3%; ALL-BFM 86(N=998) 70.1%; ALL BFM 90(N=2178) 75.9%.<sup>8,8,9,10,11,12</sup>

CCG-105 (N=1388), 64-68% a 7 años. (1983-1989)<sup>13</sup>

CCG-1882 (N=311), 75 +/- 3.8% a 5 años (1991-1995).<sup>14,15,16</sup>

Dana-Farber 85-01 (N=220), 73+/- 3% a 7 años (1985-1987)<sup>12,17</sup>

Duth VI (N=291), 72+/- 3% a 6 años.<sup>18</sup>

FRALLE-8 (N=559), 57+/-2% a 7 años (1983-1987)<sup>19</sup>

MRC UKALLK (N=1612), 62+/- 2% a 5 años. (1985-1990)<sup>20</sup>

POG AlinC-14 (N=2404), 66.4+/- 2.4% a 4 años (1986-1990)<sup>21</sup>

POG 9005 (N=609), 79.6+/- 2.9 a 4 años (1991-1993)<sup>22</sup>

SJCRH-XI (N=358), 71+/- 4% a 8 años. (1984-1988).<sup>23</sup>

SJCRH-XII (N=188), 67+/- 4% a 5 años. (1988-1991)<sup>24</sup>

SJCRH-XIIIA (N=165), 8.2+/- 9.2% a 5 años (1991-1994).<sup>25</sup>

El incremento actual de la supervivencia es consecuencia de un aumento en las dosis y mayor disponibilidad de drogas. Sin embargo esto se ha visto asociado a una mayor toxicidad tanto inmediata como mediata, siendo las complicaciones más frecuentes efectos relacionados a la tolerancia de las drogas, con mielosupresión persistente y más riesgo de procesos infecciosos, mayor número de transfusiones y la presencia de hemorragias que pueden poner en peligro la vida, aunque esto último es poco común.

Las complicaciones infecciosas han surgido como causas mayores de morbimortalidad durante el tratamiento de las leucemias infantiles. Aún no siendo mortales, las infecciones provocan morbilidad grave y pueden limitar la administración de quimioterapia. Miser y colaboradores informan acerca de 101 episodios de septicemia en pacientes con cáncer y encontraron que el índice de septicemia en niños con leucemias y linfomas era de 9.1 por 100 pacientes-año y solamente 0.6 episodios por 100 pacientes-año en pacientes con tumores sólidos.<sup>26</sup> En otra serie, la infección fue la causa única de muerte en 32% de 157 pacientes cancerosos examinados en necropsia, mientras que la enfermedad neoplásica extensa causó solamente 19% de las muertes<sup>27</sup>.

Una gran variedad de deficiencias puede ocurrir en el sistema inmune de estos pacientes, incluyendo respuesta humoral y celular así como defectos cualitativos y cuantitativos de los neutrófilos. Los esteroides alteran ambas respuestas disminuyendo la fagocitosis y migración de los neutrófilos. Metotrexate, ciclofosfamida y 6 mercaptopurina causan leucopenia y daño en la respuesta humoral. Las radiaciones dañan ambas respuestas humoral y celular. La inducción a la remisión es el periodo de alta vulnerabilidad a infecciones y generalmente en periodos de recaída donde se presentan las infecciones más graves. En niños con LAL con quimioterapia de mantenimiento tienden a desarrollar más infecciones asociadas con una disfunción inmunológica celular (p.ej., neumonía por *P. carinii*)

Rara vez los hongos son causa de infección en el paciente neutropénico con fiebre, sin embargo son causa real de morbimortalidad en el paciente neutropénico grave. Otros factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad micótica diseminada son: hospitalización prolongada, administración de antibióticos de amplio espectro, lesiones de las mucosas provocadas por la quimioterapia y la administración de esteroides. Se han encontrado infecciones micóticas diseminadas en 25 a 64% de los pacientes con leucemia y granulocitopenia prolongada en necropsia, las especies *Candida* y *Aspergillus* fueron los microorganismos más frecuentes.<sup>28</sup>

En un estudio realizado en el servicio de Hematología del INP en el que evaluaron la evolución de fiebre y neutropenia en pacientes con LAL en inducción a la remisión de 1981 a 1989 se revisaron 212 pacientes con LAL de los cuales solo 79(37%) presentaron neutropenia y fiebre, considerándose de este grupo a 66

(84%) como infectados y 13 pacientes (16%) como no infectados. Del grupo de infectados 51 pacientes (65%) presentaron manifestaciones clínicas, 8(10%) con bacteriemia y 7(9%) aunque no demostraron bacteremia se demostró infección localizada mediante estudios microbiológicos. También se reportaron infecciones polimicrobianas con una frecuencia de 27% comparado con la literatura en un 15-21%. Se reportó microorganismos gram + y gram – en el 85% de los casos, micosis oral en el 13% y parasitosis intestinal en el 7%. Los microorganismos gram- son la causa de infecciones graves que ponen en peligro la vida con un índice de mortalidad de 10 y 66%.<sup>29</sup>



## JUSTIFICACION

Desde 1973 en que se inicio el tratamiento de niños con LAL en el Servicio de Hematología, con la utilización del protocolo que en ese momento proponía el Grupo de Cáncer Infantil de Memphis Tennessee, sin embargo la muerte asociada a citotoxicidad fue muy alta en la etapa de inducción a la remisión, por lo que se adaptó un esquema con las drogas existentes en ese momento (vincristina, prednisona, 6-mercaptopurina y metotrexate), con lo que se observó menor tasa de mortalidad asociada a citotoxicidad. Conforme existieron mayor numero de citotóxicos los esquemas terapéuticos se fueron modificando, siempre en base a las teorías de Goldie-Coldman y de Norton-Simón, de tal manera que en 1984 se introdujo un esquema (anexo 1) en el que se dio por primera vez un esquema de consolidación y se continuo en forma alterna la administración de un esquema de pseudo reinducción y de intensificación, utilizando las drogas usadas en inducción a la remisión y consolidación respectivamente. Aunque este esquema tuvo discretas variaciones, consideramos que por el número que integra cada uno de los protocolos, es conveniente unir la población tratada en el esquema 84-04 y 87-05 del Servicio de Hematología, ya que esto permitirá tener un número de pacientes que proporcionen una información significativa tanto matemática como clínicamente. A pesar de no tener hasta este momento una tabulación definitiva de estos esquemas, en revisiones preliminares observamos que aún cuando cerca de 80% de los pacientes logran la etapa de cese electivo de quimioterapia, sobre todo en los pacientes de riesgo habitual, se observa que existe un número importante de recaídas pos-cese, disminuyendo la supervivencia a mas de 5 años a casi 60%, lo que obliga no solo a nuestro grupo, sino a todos los grupos en el mundo que tienen observaciones similares, a modificar los esquemas de tratamiento, con el objetivo primordial de mejorar la supervivencia y eventualmente lograr la curación de la LAL. El compararlo con el esquema 91-06 (anexo 2) es porque en este último se modificó, en base a los mismos criterios y con la experiencia de los esquemas previos, además de tomar en cuenta la experiencia descrita tanto en Estados Unidos de Norteamérica por el Grupo de cáncer Infantil y el Grupo Oncológico Pediátrico, como la del Grupo Alemán BFM, incrementando la intensidad de la intensificación al escalar dosis de drogas como con la asociación de drogas que en forma sinérgica permitan una citorreducción temprana. En conclusión, aunque los esquemas utilizados tienen las mismas bases biológicas y de la cinética de las células leucémicas, no son iguales a los utilizados por otros grupos, y aún no están publicados, lo cual pretendemos se pueda realizar a partir de este estudio. Todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Hematología durante las diferentes épocas ingresaban en forma sistemática al esquema de tratamiento vigente. Aunque los esquemas utilizados entre 1984 y 1990 fueron utilizados por el CMN La Raza y por el CMN 20 de Noviembre, actualmente no contamos con datos suficientes para publicarlo como grupo multicéntrico, como originalmente era el propósito.

Existen otros factores que han mejorado la supervivencia de los pacientes con LAL, como lo son la disponibilidad de nuevos y mejores antimicrobianos, la utilización de factores estimulantes de colonias granulocíticas y granulocito-monocito, y aún cuando la utilización de estas últimas no ha demostrado ser determinante en la supervivencia, es indudable que una recuperación hematológica rápida favorecerá la función de antibióticos y evidentemente en conjunto mejorarán la supervivencia.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal:**

- Comparar la eficacia de los pacientes tratados con el esquema de quimioterapia 84 versus quimioterapia 91 del servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría

### **Objetivos secundarios:**

- Comparar la sobrevida de pacientes con LLA tratados con 2 esquemas quimioterapéuticos diferentes.
- Comparar la tasa de complicaciones en inducción a la remisión y en consolidación en ambos esquemas.

## **DISEÑO:**

Estudio retrospectivo comparativo descriptivo para determinar la eficacia de dos regímenes de tratamiento quimioterapéutico para LLA mediante el cese electivo de quimioterapia y sobrevida, así como determinar las complicaciones durante la inducción a la remisión y consolidación.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Pacientes con leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Servicio de Hematología a partir de 1984 donde se utilizaba un solo protocolo de quimioterapia para diferentes riesgos (habitual y alto) así como para linaje T, comparado con el esquema utilizado a partir de 1991 en el cual ya se administra quimioterapia dirigida al riesgo (habitual o alto) así como esquema diferente para linaje T, aunque este no será considerado en este estudio.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica de novo que recibieron tratamiento con quimioterapia de 1984 a la fecha.
- Pacientes a los que se haya realizado inmunofenotipo para clasificar la estirpe celular de la leucemia.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Pacientes que hayan recibido un tratamiento previo al diagnóstico en el Instituto Nacional de Pediatría que pueden modificar la evolución de la enfermedad.
- Pacientes que hayan recibido un tratamiento diferente a los esquemas de quimioterapia establecidos 84 y 91 durante el período de estudio.
- Paciente que haya sido diagnóstico en este Instituto pero se derivó para su tratamiento a otro hospital.
- Pacientes que fallecieron al momento del diagnóstico sin haber iniciado un tratamiento quimioterapéutico formal.
- Estos pacientes serán considerados en una intención a tratar para el análisis estadístico.

## DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO:

### **VARIABLES INDEPENDIENTES (PREDICTORAS):**

- LLA-B
  - a) Riesgo habitual
  - b) Riesgo alto
- Tratamiento con quimioterapia 84:
  - a) Riesgo habitual de LLA-B
  - b) Riesgo alto de LLA-B
- Tratamiento con quimioterapia 97:
  - a) Riesgo habitual de LLA-B
  - b) Riesgo alto de LLA-B

Categoría: cualitativas

Escala de medición: de proporciones (presente o ausente).

### **VARIABLES DEPENDIENTES (DESENLACE):**

- Cese electivo de quimioterapia
- Supervivencia
- Muerte en inducción o en remisión
- Recaída
- Complicaciones del tratamiento (neutropenia y fiebre, pancreatitis, etc.)
- Mortalidad durante la inducción a la remisión y la consolidación
- Complicaciones durante la inducción a la remisión y la consolidación

## RESULTADOS

Entre enero de 1984 y diciembre de 1998 ingresaron al Servicio de Hematología un total de 633 pacientes. Doscientos veintiséis pacientes correspondieron al protocolo 84-87 y 407 pacientes al protocolo 91. Doce pacientes murieron antes de poder iniciar cualquier tratamiento debido a hemorragia intracraneal (1), sepsis grave (9) y sepsis y hemorragia (2). Veinte pacientes no aceptaron iniciar tratamiento en el INP. Sesenta y un pacientes iniciaron tratamiento, sin embargo abandonaron el seguimiento en el INP antes de lograr la remisión completa continua (RCC). Siete pacientes fueron considerados como no evaluables desde su ingreso porque se presentaron en recaída a médula ósea (4), tratamiento con esteroides por otros diagnósticos (2) y un paciente desde su ingreso mostró poco apego al tratamiento. El tratamiento de inducción a la remisión se llevo adecuadamente en 533 pacientes, obteniendo la RCC.

Un total de 436 pacientes continuaron el tratamiento a largo plazo, 150 en el protocolo 84-87 y 286 en protocolo 91 correspondiendo 58% a RH y 42% a RA en el protocolo 84-87 y 52% a RH y 48% a RA en el protocolo 91 lo que no representa diferencias en la distribución de riesgos para los dos protocolos (Tabla 1).

La distribución por sexo, en el protocolo 84-87, 53 pacientes corresponden al sexo masculino y 37 pacientes al sexo femenino en RH, 38 pacientes al sexo masculino y 26 pacientes al sexo femenino en RA y para el protocolo 91, 93 pacientes corresponden al sexo masculino y 62 sexo femenino en RH y 90 pacientes al sexo masculino y 62 al sexo femenino en RA. (Tabla 2).

En cuanto a la edad, en el protocolo 84-87 el rango de edad fue de 3 a 204 meses con una media de 89 meses y en el protocolo 91 fue de 1 a 192 meses con un promedio de 75 meses, aunque en los dos protocolos la edad fue menor en RH esto fue mas notorio en el protocolo 91 en el que la edad promedio fue de 58 meses (Tabla 3).

La cuenta de leucocitos global fue en promedio de 39 212 leucocitos, sin embargo para RH en ambos grupos fue de alrededor de 10 mil leucocitos en promedio y en RA fue superior a 70 mil leucocitos (Tabla 4).

Dentro de las complicaciones observadas en la inducción a la remisión (IR) se considero a la presencia de procesos infecciosos que retrasaran la administración de quimioterapia, los pacientes que murieron durante la IR y a los pacientes en falla terapéutica.

Para el protocolo 84-87. 16 pacientes cursaron con complicaciones infecciosas que retrasaron temporalmente la administración de quimioterapia. Diez pacientes murieron durante la fase de IR (6.5%), 12 pacientes cursaron con falla terapéutica (7.8%), de este último grupo 8 pacientes alcanzaron la remisión sin embargo todos ellos posteriormente tuvieron algún nuevo evento. En el protocolo 91, 94 pacientes cursaron con eventos infecciosos y pancreatitis (10 pacientes) que retrasaron la administración de quimioterapia, 31 pacientes murieron durante la IR (10%), 7 pacientes (2%) presentaron falla terapéutica, a diferencia de lo observado en el protocolo 84-87 solo un paciente

logro una remisión tardía y presento recaída en los primeros 6 meses de remisión. Durante la RCC el número de complicaciones se presentó en 28 pacientes (19.5%) en el protocolo 84-87 y en 100 (36.2%) pacientes del protocolo 91, representando una diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.001$ ). Tabla 5.

En el protocolo 84-87 se obtuvo la remisión completa en 83.3% para RH y 87.3% para RA y en el protocolo 91 90.78% para RH y 81.54% para RA. En ambos grupos la recaída a MO fue el evento más frecuente representando el 11% y 13% para los protocolos 84-87 y 91 respectivamente, seguido de muerte en remisión o recaída a SNC, la menos frecuente fue la recaída a testículo, en el protocolo 84 se detectó en la mayoría de los casos como enfermedad oculta por biopsia testicular en el momento de evaluar el cese electivo de quimioterapia, mientras que en el protocolo 91 en el que ya no se hacía biopsia testicular para evaluar el cese electivo en todos los pacientes aunque se realizó biopsia para confirmar el diagnóstico esta se realizó porque había datos clínicos de recaída testicular. El cese electivo de quimioterapia en RH fue de 57.14% y 65.25% y en RA de 34.38% y 51.32% para cada uno de los protocolos respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad global a 254 meses para el protocolo 84-87 es de 43.6% y para el protocolo 91 a 154 meses fue de 57% (Figura 1 y 2).

## DISCUSION

En el pasado reciente, el hecho de saber que determinadas características biológicas (edad, sexo, raza), clínicas, hematológicas y ciertos rasgos de los linfoblastos (morfológicos, inmunológicos y citogenéticos) en el momento del diagnóstico, tenían capacidad predictiva en cuanto al pronóstico y que se podían identificar desde la evaluación inicial, grupos de pacientes con pronósticos relativamente favorables o desfavorables, cambió de manera drástica el modo de enfocar el tratamiento de la enfermedad. En la actualidad, la mayoría de los centros especializados emplean los factores de riesgo generalmente aceptados como base para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo diferente y utilizan protocolos terapéuticos diferentes y "adaptan" el tratamiento según los distintos grupos de riesgo y el linaje involucrado.

En los últimos años se han logrado avances notables en el tratamiento de la LAL, los cuales pueden atribuirse al desarrollo de esquemas de quimioterapia más efectivos, a través de ensayos clínicos bien diseñados sucesivos en pacientes con LAL B regímenes intensivos de quimioterapia basados en un régimen rotativo de metotrexate, ciclofosfamida y ara-c a dosis altas y quimioterapia intratecal concomitante por periodos cortos (2-8 meses) han resultado en tasas de curación de 74 a 87% de los pacientes algunos regimenes intensivos similares o que incluyen L-asparaginasa a dosis altas(25,000UIm2scdo) durante el mantenimiento han resultado en una tasa de curación similar en pacientes con LAL estirpe T. En las LAL de precursores de células B (PCB) los pacientes del grupo de riesgo alto suelen recibir un tratamiento más intensivo mientras que los pacientes del grupo de riesgo habitual o bajo suelen recibir una quimioterapia atenuada de la misma efectividad es decir sin disminución del potencial curativo pero con mínima toxicidad, en un intento por disminuir la morbilidad aguda y retardada asociada con los tratamientos mas enérgicos

No obstante que los programas de estudio y los enfoques terapéuticos específicos pueden diferir de un centro a otro de acuerdo a las diferentes doctrinas filosóficas relacionadas a la investigación, la secuencia de etapas que caracterizaron el desarrollo de programas exitosos de quimioterapia múltiple combinada en la LAL en niños esta bastante bien estereotipada. Estas pautas generales de tratamiento comprenden fundamentalmente cuatro etapas: inducción/consolidación, profilaxis a sistema nervioso central, reinducción/consolidación y tratamiento de mantenimiento.

En la década de 1980 el protocolo 84-87 se utilizo un esquema de inducción con tres agentes (vincristina, prednisona y l-asparaginasa) un esquema de consolidación poco intensivo con cuatro agentes y un periodo corto de administración constituido por 6-tioguanina, ara-c, adriamicina y prednisona (TAAP), un esquema convencional a base de metotrexate y purinetol intercalados con ciclos periódicos de pseudo reinducción (vincristina, prednisona y l-asparaginasa). En los pacientes de RA, se utilizaba quimioterapia de inducción a la remisión igual que en los pacientes con RH, un esquema de consolidación poco intensivo a base de TAAP y BCV (BICNU, ciclofosfamida y VP16)en dosis altas de dos días de duración, esquema de mantenimiento similar a los de RH y ciclos de intensificación cada 6 meses con

los mismos esquemas administrados durante la consolidación intercalados con ciclos de reinducción, con lo cual se obtuvo una supervivencia libre de evento a 30 meses de 57% y a 100 meses 44% en RH y supervivencia libre de enfermedad a 30 meses de 70% y a 100 meses 54% mientras que en los pacientes de RA se obtuvo una supervivencia libre de evento a 30 meses de 34% y a 100 meses 25% y supervivencia libre de enfermedad a 30 meses 42% y a 100 meses de 28%.

A principios de la década de 1990 se introdujeron dos enfoques que habían tenido un impacto considerable en el pensamiento clínico y que habían ejercido una tremenda influencia conceptual en el diseño de protocolos de tratamiento de la LAL: la hipótesis de Goldie-Coldman de que la resistencia en las células leucémicas surgía por un fenómeno de mutación somática espontánea y no por exposición a los diversos agentes citotóxicos y la hipótesis de Norton-Simón en donde se postula que la sensibilidad a la terapia en términos de velocidad de regresión disminuye a medida que disminuyen las dimensiones del tumor y es mínimo en tumores muy pequeños o muy voluminosos y es máxima cuando la leucemia se haya en el periodo de crecimiento exponencial del crecimiento Gompersiano. En el protocolo 91-05 se utilizó el postulado de que es posible prolongar el periodo de remisión completa y aumentar la probabilidad de extender la supervivencia libre de enfermedad mediante la administración de quimioterapia intensiva en la inducción e inmediatamente después de la obtención de la remisión completa, los pacientes recibieron quimioterapia múltiple combinada no solo en la etapa de inducción a la remisión y consolidación sino también en una fase de intensificación que esencialmente repetía los mismos ciclos iniciales. Los pacientes de RH recibieron una fase de inducción con 3 agentes y una fase de consolidación intensiva que incluía la administración de metotrexate a dosis intermedias y 5 agentes diferentes a los utilizados en la etapa de inducción con una duración aproximada de 3 meses y tratamiento de mantenimiento con purinetol, metotrexate con ciclos periódicos de reinducción con 3 agentes y una fase de intensificación a los 9 meses de RCC, similar al esquema de consolidación de la fase inicial. En los pacientes de RA con LAL precursor de células B, se utilizó un esquema con cuatro agentes en inducción a la remisión y 6 agentes durante la consolidación agregando la intensificación al sexto mes de RCC, remetiéndose los ciclos de intensificación cada 6 meses. En este protocolo se logró una supervivencia libre de evento y libre de enfermedad a 30 meses en RH de 65% y 74% y a 100 meses de 57% y 65% respectivamente. En los pacientes de RA se logró una supervivencia libre de evento y libre de enfermedad a 30 meses de 51% y 65% y a 100 meses de 41% y 52% respectivamente. Cuando se aplicó log rank a estos resultados demostraron diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $P = .0001$  en la supervivencia libre de evento y  $P = .0000$ .



## CONCLUSION

Los resultados de nuestro estudio muestran la misma tendencia que se ha reportado en el extranjero con mejoría de la supervivencia al intensificar los esquemas a pesar de esto no se han logrado las tasas de SLE y SLEnfermedad reportados por otros grupos, probablemente debido a factores geograficas-comunicativas, socioeconomicos y culturales, ya que en el INP acuden pacientes que no son derechohabientes de otras instituciones de salud pública, factores que limitan la atención médica oportuna de complicaciones; por otra parte consideramos que pueden estar influyendo una falta absoluta de la adherencia a las prescripciones medicas que es difícil comprobar. Por lo tanto en los protocolos subsecuentes insistiremos en la educación tanto del paciente como de los familiares responsables para fortalecer la importancia de la adherencia al tratamiento así como la necesidad de atención temprana y oportuna de las complicaciones, lo que consideramos mejorara la supervivencia de los pacientes

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Pui C-H, Wood JJ, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N.Engl Journal of Med* 1998;339:605-615.
2. Pui C-H, Crist WM, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Pui C-H : *Childhood Leukemias*, Cambridge University Press 1999; 3-18.
3. Frank M, Balis, MD: Consideraciones farmacológicas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Poplack D-G: *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*, Leucemias 1988; 4:903-921.
4. Ortega J: Leucemia Aguda Linfoblástica en niños. Madero L, Muñoz A: *Hematología y Oncología Pediátricas*, Ediciones Ergon S.A, 1997; Primera edición, 2001: 387-403.
5. Pui C-H. Treatment of Acute Leukemias, *New Directions for Clinical Research*, Humana Press 2003, capítulo 5: 87-110.
6. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV. Treatment of Acute lymphoblastic Leukemia. 30 years' Experience at St Jude Children's Research Hospital. *New Engl Journal of Med* 1993;329: 1289-1295.
7. Conter V, Aricó M, Valsechi MG, et al. Long-term results on the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AEIOP) Acute Lymphoblastic Leukemia Studies, 1982-1995. *Leukemia* 2000; 14: 2196-2204.
8. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblast leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122-3133.
9. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000;95:3310-3322.
10. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D. Et al. Favorable outcome of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in childhood; Report of Three Consecutive Studies of the BFM Group. *Blood* 1992;80:2471-2478.
11. Reiter A, Schrappe M, Zimmermann M. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 a 1995. *Leukemia* 2000;14:2205-2222.
12. Niemeyer CM, Reiter A, Riehm H, Donnelly M, Gelber RD, Sallan SE. Comparative results of two intensive treatment programs for childhood acute lymphoblastic leukemia: the Berlin-Frankfurt-

Munster and Dana Farber Cancer Institute protocols. *Ann Oncol* 1991; 2: 745-749.

13. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Children's Cancer Group report. *J. Clin Oncol* 1993;11:520-526.
14. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Children's Cancer Group Phase III trial. *J Clin Oncol* 1993;11:527-537.
15. Nachman J, Sather H, Sengel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N. Engl J. Med* 1998; 338:1663-1671.
16. Lange B, Bostrom BC, Cherlow J, et al. Double delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2002;99:825-833.
17. Shorin MA, Blattner S, Gelber RD, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994;12:740-747.
18. Veerman AJP, Hahlen K, Kamps WA, et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: results of protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *J. Clin Oncol* 1996;14:911-918.
19. Schaison G, Sommelet D, Bancillon A, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia French protocol Fralle 83-87. *Leukemia* 1992;6:148-152.
20. Chessells JM, Bailey C, Richards SM, for the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia. Results of UK Medical Research Council trial UKALL X. *Lancet* 1995;345:143-148.
21. Trueworth R, Shuster J, Look T, et al. Ploidy of lymphoblasts in the strongest predictor of treatment outcome in B progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood; a Pediatric Oncology Group Study. *J. Clin Oncol* 1992;10:606-613.

22. Land VJ, Shuster JJ, Crist WM, et al. Comparison of two schedules of intermediate-dose methotrexate and cytarabine consolidation therapy for childhood B-precursor cell acute lymphoblastic Leukemia: Pediatric Oncology Group study. *J. Clin Oncol* 1994;12:1939-1945.
23. Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991;337:61-66.
24. Evans WE, Relling MV, Rodman JH, et al. Conventional versus individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N.Engl J. Med* 1998;338:499-505.
25. Pui C. H, Mahmoud HH, Rivera GK, et al. Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;92:411-415.
26. Miser JS, Miser AW, Bleyer WA, et al: Septisemia in childhood malignancy. Analysis of 101 consecutive episodios. *Clin Pediatr* 20:320-323, 1981.
27. Edythe A, Albano MD, et al: Complicaciones infecciosas en la leucemia aguda. Poplack D-G: *Clínicas Pediátricas de Norteamérica, Leucemias* 1988; 4:945-973.
28. Joshi JH, Schimpff SC: Infections in patients with acute leucemia. In Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Second Edition. New York, J Wiley and Sons, 1985, pp 1649-1658.
29. Del Campo MA, Paredes R, Evolución de la fiebre y la neutropenia en niños con Leucemia Aguda Linfoblástica en etapa de inducción a la remisión condignóstico presuncional de sepsis después del uso de antimicrobianos de amplio espectro. Revision de 1981-1989, en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis recepcional de Dra. Ma de los Angeles Del Campo Mtnez, para obtener el grado de Hematologo Pediatra , 1995.

## ANEXO 1 PROTOCOLO 84-04

### RIESGO HABITUAL

Inducción a la remisión

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/4 semanas

Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/28 días

Consolidación

6-thioguanina 120mg/m<sup>2</sup>/5días

Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>/5 días

Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 día

Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/5° días

Mantenimiento

6-mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>/12 semanas

Metotrexate 20mg/semana/12 semanas

### RIESGO ALTO

Inducción a la remisión

vincristina+prednisona

ciclofosfamida + adriamicina

Consolidación

6-thioguanina 120mg/m<sup>2</sup>/5días

Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>/5 días

Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 día

Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/5° días

BCNU 60mg/m<sup>2</sup>/1 día

Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>/día

Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 día

### Mantenimiento:

6-mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>/12 semanas

Metotrexate 20mg/semana/12 semanas

Pseudoreinducción

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/2 semanas

Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/15 días

Mantenimiento:

6-mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>/12 semanas

Metotrexate 20mg/semana/12 semanas

Intensificación

6-thioguanina 120mg/m<sup>2</sup>/5días

Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>/5 días

Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 día

Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/5° días

BCNU 60mg/m<sup>2</sup>/1 dia  
Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>/dia  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 dia

Radioterapia craneal profiláctica 2400Rads administrados durante dos semanas

Posteriormente el mantenimiento continuaba con:

6mercaptopurina 250mg/m<sup>2</sup>/4 dias  
Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>/1 dia

Metotrexate 10mg/m<sup>2</sup>/4 dias  
BCNU 60mg/m<sup>2</sup>/dia

Ara-c 120mg/m<sup>2</sup>/4 dias  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/1 dia

Estos tres últimos ciclos se repetían cada 3 semanas hasta completar 30 meses de remisión completa continua

Ambos esquemas incluían profilaxis a sistema nervioso central con metotrexate/Ara-C/hidroclorona

**ANEXO 2**  
**PROTOCOLO 91-05**

**RIESGO HABITUAL**

Inducción a la Remisión:

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/5 semanas  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/28 días  
L-Asparinasa 10,000UI/m<sup>2</sup>/6 dosis

Consolidación:

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/1 día  
Methotrexate 500mg/m<sup>2</sup>/24 horas  
Ac. Folinico 15mg/m<sup>2</sup>/10 dosis (en 3 días)

6-thioguanina 120mg/m<sup>2</sup>/5 días  
Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>/5 días  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 día  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/5° días

BCNU 60mg/m<sup>2</sup>/1 día  
Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>/día  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 día

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/1 día  
Methotrexate 500mg/m<sup>2</sup>/24 horas  
Ac. Folinico 15mg/m<sup>2</sup>/10 dosis (en 3 días)

Ciclofosfamida 150mg/m<sup>2</sup>/5 días  
Ara C 150mg/m<sup>2</sup>/5 días

Este ciclo se administra en dos ocasiones

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/1 día  
Methotrexate 500mg/m<sup>2</sup>/24 horas  
Ac. Folinico 15mg/m<sup>2</sup>/10 dosis (en 3 días)

**MANTENIMIENTO**

6-mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>/12 semanas  
Metotrexate 20mg/semana/12 semanas

Pseudoreinducción

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/2 semanas  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/15 días

Mantenimiento:

6-mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>/12 semanas  
Metotrexate 20mg/semana/12 semanas

Intensificación

6-thioguanina 120mg/m<sup>2</sup>/5 días  
Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>/5 días  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 día  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/5° días

BCNU 60mg/m<sup>2</sup>/1 día

Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>/día  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 día

El mantenimiento continuaba en forma ciclica hasta completar 30 meses de remisión completa continua

### **RIESGO ALTO**

Inducción a la Remisión:

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/5 semanas  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/28 días  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup> los días 0 y 14  
L-Asparginasa 10,000UI/m<sup>2</sup>/6 dosis

Consolidación:

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/1día  
Methotrexate 1000mg/m<sup>2</sup>/24horas  
Ac. Folinico 15mg/m<sup>2</sup>/10 dosis (en 3 días)

6-thioguanina 120mg/m<sup>2</sup>/5días  
Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>/5 días  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 día  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/5º días

BCNU 60mg/m<sup>2</sup>/1 día  
Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>/día  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 día

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/1día  
Methotrexate 1000mg/m<sup>2</sup>/24horas  
Ac. Folinico 15mg/m<sup>2</sup>/10 dosis (en 3 días)

VM26 150mg/m<sup>2</sup>/4 dosis  
Ara-C 300mg/m<sup>2</sup>/4 dosis

Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>/1 dosis  
Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>/5 días  
6-mercaptopurina 50mg/5 días

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/1día  
Methotrexate 1000mg/m<sup>2</sup>/24horas  
Ac. Folinico 15mg/m<sup>2</sup>/10 dosis (en 3 días)

### **MANTENIMIENTO**

6-mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>/12 semanas  
Metotrexate 20mg/m<sup>2</sup>/12 semanas

### **PSEUDORREINDUCCIÓN/INTENSIFICACION**

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/3 semanas  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/15 días  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup> el día 0  
L-Asparginasa 10,000UI/m<sup>2</sup>/4 dosis

6-thioguanina 120mg/m<sup>2</sup>/5días  
Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>/5 días



Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 dia  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/5° dias

BCNU 60mg/m<sup>2</sup>/1 dia  
Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>/dia  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/ 1 dia

VM26 150mg/m<sup>2</sup>/4 dosis  
Ara-C 300mg/m<sup>2</sup>/4 dosis

Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>/1 dosis  
Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>/5 dias  
6-mercaptopurina 50mg/5 dias

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/1dia  
Methotrexate 1000mg/m<sup>2</sup>/24horas  
Ac. Folinico 15mg/m<sup>2</sup>/10 dosis (en 3 días)

Radioterapia craneal profiláctica a sistema nervioso central 1800rads administrado en dos semanas

Posteriormente el mantenimiento continuaba con:

6mercaptopurina 250mg/m<sup>2</sup>/4 dias  
Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>/1 dia

Metotrexate 10mg/m<sup>2</sup>/4 dias  
BCNU 60mg/m<sup>2</sup>/dia

Ara-c 120mg/m<sup>2</sup>/4 dias  
Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/1 dia

Estos tres últimos ciclos se repetian cada 3 semanas hasta completar 30 meses de ramisión completa continua

Ambos esquemas incluian profilaxis a sistema nervioso central con metotrexate/Ara-C/hidroocortisona

**ANEXO 3**  
**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

REGISTRO:  
NOMBRE;  
EDAD:  
FECHA DE INRESO:

RIESGO   
1. Habitual                      2. Alto

LEUCOCITOS   
1. <5,000                      2. 5,000-10,000                      3. 10,000-25,000                      4. 25,000-50,000  
5. 50,000-100,000                      6. >100,000

INFILTRACIÓN EXTRAMEDULAR   
1. SNC                      2. TESTICULO                      3. OTROS SITIOS

INMUNOFENOTIPO.   
1. PRE B TEMPRANA CD10(+)                      2. PRE B TEMPRANA CD10(-)  
3. PRE B                      4. PRE B TARDIA                      5. B MADURA

CARIOTIPO   
1. HIPERDIPLOIDIAS                      2. HIPODIPLOIDIA                      3. t(4,11)                      4. t(9,22)  
5. t(1:19)                      6. OTRAS ALTERACIONES.

ABANDONO SIN TRATAMIENTO   
1. SI                      2. NO

ABANDONO EN INDUCCIÓN   
1. SI                      2. NO

ABANDONO EN REMISION   
1. SI                      2. NO

DURACIÓN DE INDUCCIÓN   
1. 28 DÍAS                      2. 35 DÍAS                      3. >35 DÍAS

COMPLICACIONES EN INDUCCIÓN A LA REMISION

- 1. NEUTROPENIA Y FIEBRE                      2. FOCO INFECCIOSO EVIDENTE
- 3. PANCREATITIS POR L-ASP.                      4. RECCION ANAFILÁCTICA POR L-ASP
- 5. NEUROPATÍA POR VINCRISTINA                      6. DIABETES ESTEROIDEA
- 7. HOSPITALIZACIONES.                      8. OTROS

MUERTE EN IDUCCIÓN A LA REMISION   
1. SI                      2. NO

FALLA A TRATAMIENTO   
1. SI                      2. NO

REMISION COMPLETA   
1. SI                      2. NO

COMPLICACIONES EN CONSOLIDACIÓN

- 1. NEUTROPENIA Y FIEBRE                      2. FOCO INFECCIOSO EVIDENTE
- 3. PANCREATITIS POR L-ASP.                      4. RECCION ANAFILÁCTICA POR L-ASP
- 5. NEUROPATÍA POR VINCRISTINA                      6. DIABETES ESTEROIDEA
- 7. HOSPITALIZACIONES.                      8. OTROS

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

MUERTE EN REMISION

1. SI 2. NO

RECAIDA EN TRATAMIENTO

1. SI 2. NO

SI HUBO RECAIDA EN TRATAMIENTO. SITIO DE RECIDA

1. MO 2. SNC

3. TESTICULO

4. MO Y SNC

5. MO Y TESTICULO 6. OTROS SITIOS.

ABANDONO EN REMISION

1. SI 2. NO

CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA

1. SI 2. NO

RECAIDA POSTERIOR A CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA

1. SI 2. NO

SITIO DE RECAIDA POSTERIOR A CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA

1. MO 2. SNC

3. TESTICULO

4. MO Y SNC

5. MO Y TESTICULO 6. OTROS SITIOS

EVOLUCION

1. SEGUNDO CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA.

2. DEFUNCIÓN

3. ABANDONO DE TRATAMIENTO.

TABLA 1 . Distribución de acuerdo a riesgo y protocolo

PROTOCOLO	RIESGO	NUMERO	%
84-87	RH	87	58
N=150	RA	63	42
91	RH	148	52
N= 286	RA	138	48

TABLA 2. Distribución por sexo

PROTOCOLO	MASCULINO	FEMENINO	Total
84-87 RH	53	37	90
84-87 RA	38	26	64
91 RH	93	62	155
91 RA	90	62	152
Total	274	187	461

TABLA 3. Distribución por edad

PROTOCOLO	INTERVALO	MEDIA
84-87	3-204 meses	89 meses
91	1-192 meses	75 meses

Tabla 4. Cuenta de leucocitos al diagnóstico

PROTOCOLO	MEDIA (LEUCOCITOS)	N
84-87 RH	10,291	76
84-87 RA	73,091	62
91 RH	10,651	142
91 RA	71,694	131
TOTAL	39,460	411

Tabla 5. Eventos por protocolo y riesgo.

PROTOCOLO	AsTx	AI	FxTx	MI	MsTx	AR
84-87 RH	2	1	5	6	0	0
84-87 RA	1	0	7	4	1	2
91 RH	4	1	3	14	3	1
91 RA	6	2	4	17	5	8
Total	13	4	19	41	9	11

PROTOCOLO	MR	RecTx	CeQx	RecTx	MenTx	Total
84-87 RH	6	24	35	11	0	90
84-87 RA	4	25	15	5	0	64
91 RH	7	30	79	11	1	154
91 RA	7	36	53	14	0	150
Total	24	115	182	41	1	460

**Tabla 6. Sobrevida libre de evento y sobrevida libre de enfermedad por protocolo y riesgo**

	RH 84-87 (%)		RA 84-87 (%)		RH 91 (%)		RA 91(%)	
SLEvento	1/12	83	1/12	87	1/12	90	1/12	81
	30/12	57	30/12	34	30/12	65	30/12	51
	100/12	44	100/12	25	100/12	57	100/12	41
SLEnfermedad	1/12	98	1/12	98	1/12	99	1/12	98
	30/12	70	30/12	42	30/12	74	30/12	65
	100/12	54	100/12	28	100/12	65	100/12	52

FIGURA 1.

### Supervivencia libre de evento

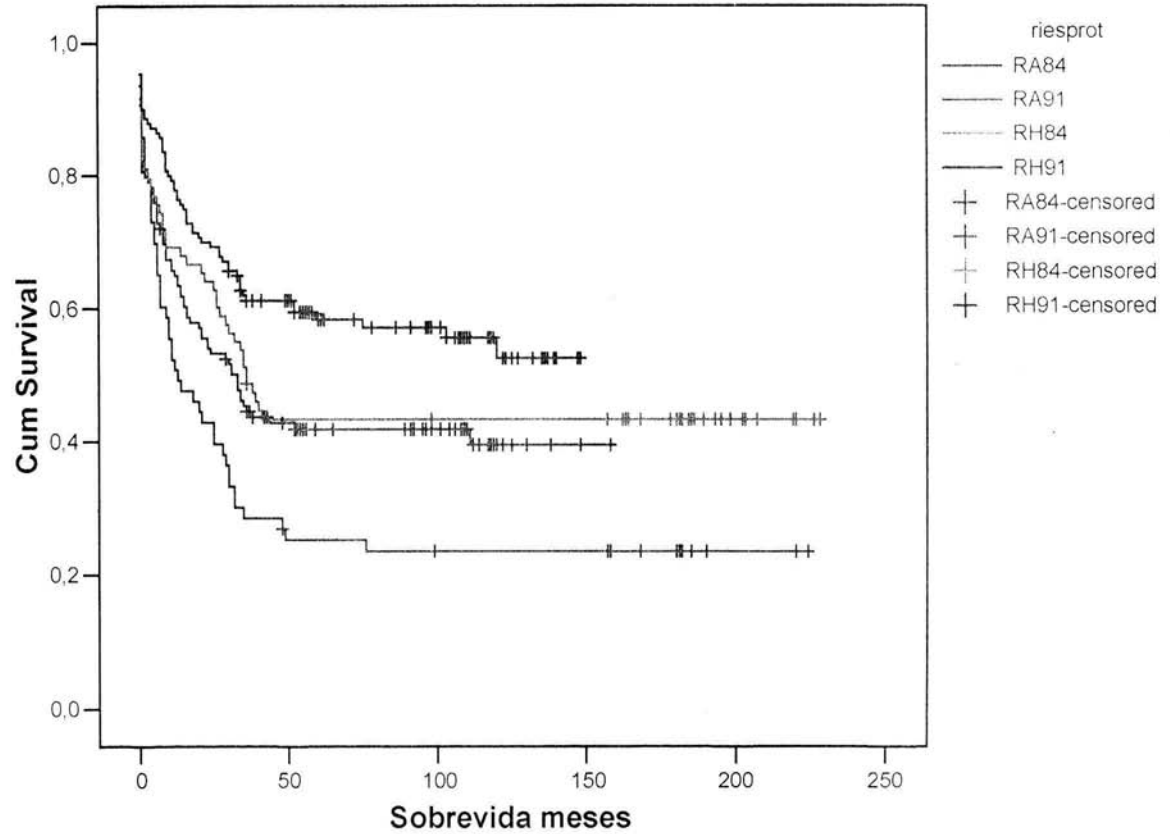
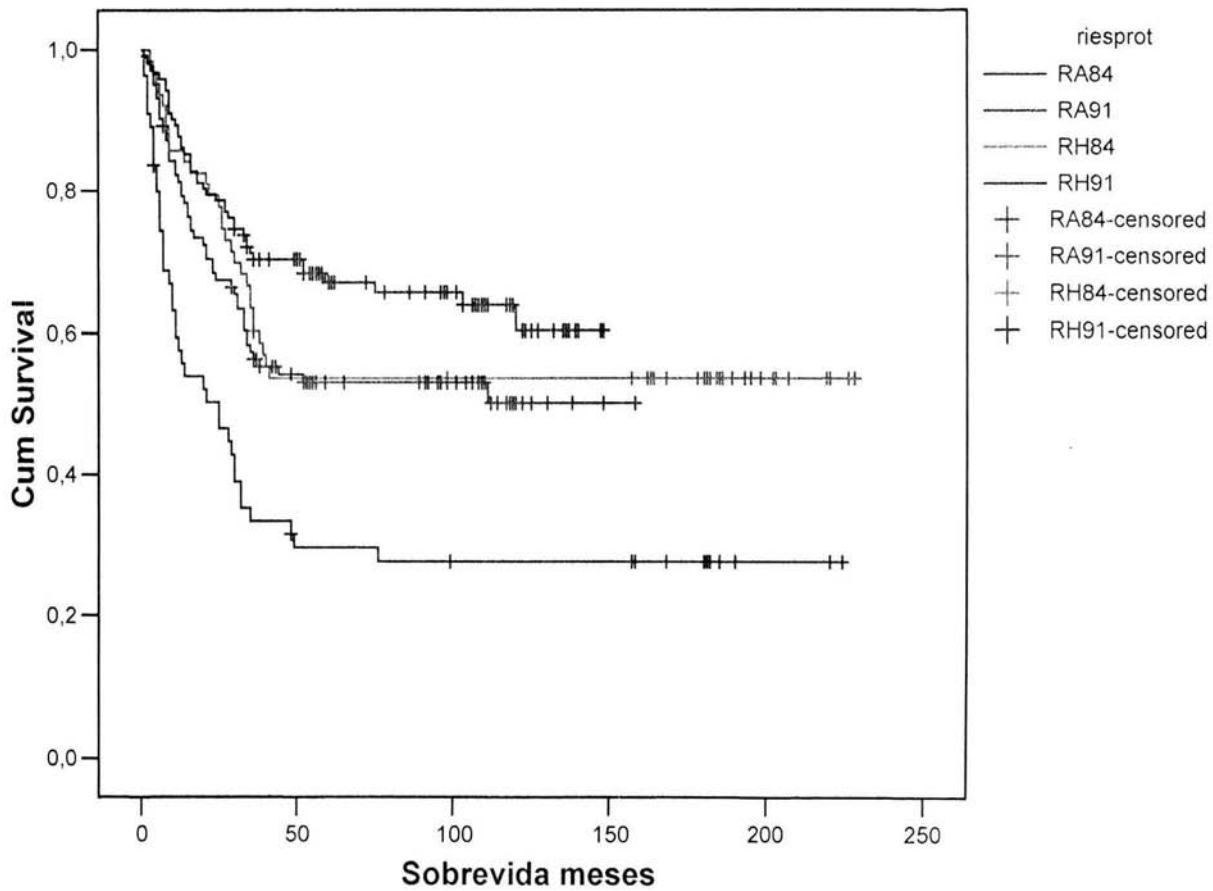




FIGURA 2

### Supervivencia libre de enfermedad



## AGRADECIMIENTO

A DIOS por permitirme cumplir una meta más en mi vida y darme la satisfacción de estar con mis niños.

A MIS PADRES por su incondicional apoyo, por permitir mi ausencia durante estos cinco años.

A MIS MAESTROS Dr. Paredes, Dra. Lòpez, Dra. Nieto, Dra. Taboada, Dra. Monsivais, por todas sus enseñanzas y empeño en formarme como Mèdico y fomentar el interès en el aprendizaje de la Hematologia Pediàtrica.

A MIS HERMANOS Y SOBRINOS porque siempre tuvieron una palabra de aliento o de cariño en todo momento.

A MIS AMIGOS Yael, Paty, Shirley, Brenda, Jazmìn, Paco, Renè, Miguel, por su apoyo incondicional en los momentos difíciles y por todos los momentos felices que pasamos juntos.

A LOS NIÑOS DEL INP por permitirme aprender con ellos, no solo Hematologia, sino el verdadero valor de la vida.