

11237

37  
29

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**



Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado  
Dirección General de Servicios Médicos  
del Departamento del Distrito Federal  
Dirección de Enseñanza e Investigación  
Subdirección de Enseñanza  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
Curso Universitario de Especialización  
en:  
**PEDIATRIA MEDICA**

**CUADRO DE MEXICO  
Servicios DDF  
Médicos**

**INCIDENCIA DE CURACION EN PACIENTES  
CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA  
TRATADOS EN LOS SERVICIOS MEDICOS  
DEL DEPARTAMENTO DEL DISTRITO  
FEDERAL**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA**

**P R E S E N T A :**

**DRA. JOVITA DEL CARMEN CARRILLO RAMIREZ  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA**

**Director de Tesis: Dra. Rebeca Frid Melimbau**



## **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 está 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.

## INDICE

|                          | Paqs. |
|--------------------------|-------|
| Introducción -----       | 1     |
| Material y Métodos ----- | 17    |
| Resultados -----         | 17    |
| Discusión -----          | 19    |
| Conclusiones -----       | 20    |
| Resumen -----            | 20    |

## INTRODUCCION

La leucemia es un trastorno de crecimiento y proliferación (1), es la principal enfermedad maligna de la médula ósea, que conduce a una sustitución de la médula ósea normal y elementos sanguíneos por blastos inmaduros o indiferenciados, y su acumulación en otros tejidos (ganglios, hígado, bazo, riñones, cerebro y meninges, testículos y ovarios, pulmones y tejido subcutáneo) (2).

La leucemia fue descrita por primera vez en 1845 por el fisiólogo Bennett, en Escocia, y por el patólogo Virchow, en Alemania, en publicaciones independientes. Fue Neumann quien, en 1870, observó, que, tal vez, en la médula ósea se originaban las células leucémicas, y supuso que debían existir 3 formas de leucemias: Mielógenas, Esplénica y Linfática. El descubrimiento de los mieloblastos por Naegli, en 1905, fue la introducción a una era de interés por la naturaleza exacta de los leucocitos inmaduros de la leucemia aguda.

Es el cáncer más común en la infancia (3). Un tercio de casos nuevos son diagnosticados cada año. Afecta niños de todas las edades; la mayor incidencia está entre uno a cinco años y el máximo se alcanza entre los tres a cuatro años de edad (2).

Aunque se desconocen las causas de la leucemia aguda, se conocen bien ciertos factores leucemógenos (2). El factor ambiental mejor documentado es la radiación ionizante: los irradiados terapéuticamente y los irradiados por explosiones atómicas. Se ha comprobado que existe una relación directa dosis-incidencia de leucemia. En ambos grupos la incidencia se produce entre los 3 a 5

años después de la exposición. Algunas sustancias químicas han sido señaladas como potencialmente leucemógenas, siendo ya clásicas las observaciones de leucemias tras exposición prolongada de benceno. Los virus oncógenos es el factor que acapara en la actualidad los mayores esfuerzos de la investigación sobre la leucemogénesis vírica.

Basándose en las características de las células predominantes en el aspirado de la médula ósea, Bennett et.al., propusieron una clasificación que ha sido ampliamente aceptada, conocida con las siglas FAB. En ellas se consideran los siguientes tipos:

Leucemia Linfoblástica Aguda: se subdivide en:

L1: predominio de células linfoides pequeñas y homogéneas, con escaso citoplasma.

L2: las células predominantes son grandes, heterógenas, con citoplasma más abundante y con indentación nuclear frecuente.

L3: predominio de células grandes y heterógenas, con citoplasma abundante y vacuolado. Son células semejantes a las del tumor de Burkitt.

Leucemia Mieloblástica Aguda: con los siguientes tipos celulares:

M1: predominio de mieloblastos, sin signos de maduración.

M2: mieloblastos con signos de maduración, generalmente en sentido promielocítico, con granulación azurofílica y bastones de Auer.

M3: leucemia promielocítica hipergranular.

M4: leucemia mielomonocítica.

M5: leucemia monocítica.

M6: eritroleucemia, con proliferación asociada de eritroblastos y células mieloides.

## **N7: leucemia megacarioblástica.**

El desarrollo de las técnicas de la inmunocitoquímica ha permitido avances fundamentales en el conocimiento de la naturaleza de las leucemias agudas, especialmente desde la introducción de los anticuerpos monoclonales, que permiten una mejor definición del fenotipo de las células leucémicas. Actualmente existen suficientes datos para afirmar que los fenotipos de la mayoría de las células leucémicas no son específicas de la enfermedad. En efecto, utilizando paneles de marcadores inmunológicos, se puede clasificar a las leucemias de acuerdo a sus relaciones con los linfocitos normales. Aparte de la asociación entre cromosopatías y mayor riesgo de enfermedad maligna del sistema hematopoyético, ya descrita, un porcentaje importante (50-80%) de los niños con leucemia aguda presenta alteraciones cromosómicas clonales que pueden ser apreciadas utilizando técnicas adecuadas. La identificación de estas anomalías cromosómicas está siendo cada vez más importante, fundamentalmente desde el punto de vista pronóstico. En muchas ocasiones se trata de alteraciones inespecíficas del número de cromosomas de las células leucémicas, aunque cada vez parece más evidente la presencia de alteraciones no causales y su asociación con tipo de leucemias concretos.

Clinicamente la enfermedad se caracteriza por la existencia de 2 componentes fisiopatológicos: el síndrome proliferativo y el síndrome de insuficiencia de la médula ósea.

Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos, y en gran parte de los pacientes se presentan unas semanas antes de que se manifieste el cuadro. La aparición de alguno de los signos que

comprenden la triada clínica más común: la anemia, la hemorragia y la fiebre, bien aislados o combinados, es lo que motivan la consulta médica. El síndrome proliferativo se manifiesta por el aumento de volumen de los órganos hematopoyéticos presentándose adenomegalias, generalmente pequeñas, móviles, no dolorosas; esplenomegalia, en ocasiones grande, más frecuente en la leucemia linfoblástica que en la mieloblástica. La hepatomegalia es menos frecuente. Otra manifestación imputable al síndrome proliferativo es el dolor óseo. Los síntomas más comunes en estos pacientes son: fiebre, palidez, hemorragia, anorexia, dolor abdominal, artralgia, linfadenopatías, pérdida de peso. En la actualidad se considera que la afección meníngea, en el caso de la leucemia linfoblástica aguda, existe ya en el momento del diagnóstico.

Se ha señalado la coexistencia de leucemia aguda con aumento de volumen del timo, constituyendo en ocasiones, la primera manifestación clínica de aquella. Pueden aparecer infiltración leucémica de la dermis, dando lugar a lesiones denominadas "leucémides".

El recuento en la morfología de eritrocitos muestra, por lo general una anemia normocítica normocrómica y trombocitopenia. El recuento reticulocitario es normal o bajo. En las dos terceras partes de pacientes el recuento de leucocitos es inferior a 20,000/ul, apreciándose células blásticas en sangre periférica en la mayoría de los casos. El recuento de granulocitos suele ser bajo. Un recuento de leucocitos elevado en sangre periférica (20,000 a 100,000/ul) se asocia comúnmente con linfadenopatía evidente y hepatoesplenomegalia (4).

La aspiración o biopsia, o ambas, de la médula ósea casi siempre son necesarios para confirmar el diagnóstico. En la leucemia

aguda, en el momento del diagnóstico inicial, la médula ósea es acelular debido a la sustitución por las células leucémicas, que generalmente comprenden más del 80% de la médula ósea; los megacariocitos están disminuidos o ausentes en más del 90%. La llamada leucemia aleucémica se caracteriza por pancitopenia y ausencia de blastos circulantes.

Las alteraciones hemorrágicas casi siempre son el resultado de la trombocitopenia o de los defectos en la agregación plaquetaria. Los niveles de ácido úrico pueden estar aumentados, y, si se pasa por alto es posible que se produzca rápidamente una nefropatía agravada por la deshidratación y la acidosis. Los niveles de TGO pueden estar moderadamente aumentados, y los niveles séricos de DHL aun más elevados, como complicación rara, cuando empieza la quimioterapia, especialmente en pacientes con grandes volúmenes de células leucémicas, se ha publicado tetania causada por hipocalcemia e hiperfosfatemia. El examen radiográfico de tórax revela una masa mediastínica en el 8-10% de los pacientes y un 25% de estos tiene el recuento de leucocitos mayores de  $100 \times 10^9 / l$ . En el momento del diagnóstico rara vez se ven infiltrados pulmonares aunque estos pueden ser el resultado de infecciones más que de infiltración de células leucémicas. A menudo, es evidente la organomegalia del hígado, bazo, y riñones, como consecuencia de la infiltración leucémica. El estudio del esqueleto revela alteraciones óseas en casi el 50% de los casos: rarefacción generalizada de los huesos, líneas radiotransparentes transversas en las metafisis, debajo de la cortical de los huesos planos, neoformación de hueso perióstico, lesiones osteolíticas corticales y trabeculaciones, osteoesclerosis, infiltraciones

leucémicas y hemorragias, y fracturas patológicas.

El diagnóstico diferencial de la leucemia aguda, depende, en parte, de las manifestaciones iniciales de presentación. El niño con anemia, granulocitopenia o trombocitopenia o ambas, puede ser diagnosticado erróneamente como anemia aplásica. La hepatoesplenomegalia y las adenopatías son hallazgos físicos excepcionales en la anemia aplásica y más comunes en la leucemia aguda. La infiltración por células de neuroblastoma metastásico puede producir anemia mielocítica o pancitopenia. El dolor óseo en la leucemia aguda produce artralgia, ocasionalmente, artritis franca, al extremo que simula artritis reumatoide, fiebre reumática, u otra colagenopatía. Para asegurar que no existe leucemia aguda, debe realizarse una aspiración de médula ósea. La infección vírica puede producir linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, linfocitosis. La infección por virus Epstein-Barr, virus citomegálico, toxoplasmosis, adenovirus o virus del Herpes, producen la mayor parte de los síntomas y signos inespecíficos vistos en la leucemia aguda. El frotis de sangre periférica en el apogeo de la infección vírica revela linfocitos atípicos, los cuales tienen abundante citoplasma basófilo vacuolado y un núcleo maduro, irregular, en forma de haba. El linfoma no Hodgkin tipo linfocítico, difuso, pobremente diferenciado, o tipo histiocítico, con frecuencia invade la médula ósea para producir transformación leucémica, que puede ser indistinguible de la leucemia aguda. La afección generalizada del sistema reticuloendotelial en lactantes y niños menores se observa en la forma de Lettere-Siwe de la Histiocitosis X y en ocasiones simula leucemia aguda. La elevación de los leucocitos, como resultado de linfocitos maduros se ha asociado

con la infección por *Haemophilus Pertussis* y *Parapertussis* benigna. La reacción leucemoide granulocítica causada por infecciones debidas a *Diplococcus Pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus*, *Haemophilus influenzae*, bacilo tuberculoso y ciertos hongos, o causadas por enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoidea, pueden producir recuentos de leucocitos superiores a  $50 \times 10^4 / l$ , con aumento de porcentaje de metamielocitos, mielocitos y promielocitos en la sangre periférica. Esta desviación a la izquierda debe diferenciarse de la leucemia mielógena crónica; la esplenomegalia es intensa y los granulocitos maduros carecen de fosfatasa alcalina en los granulos. Los verdaderos valores de fosfatasa alcalina de los leucocitos se elevan en las reacciones leucemoides. La leucemia del SNC produce signos y síntomas de hipertensión intracraneal, irritabilidad, cefaleas, vómitos, edema papilar, parálisis del nervio facial y ocular. La radiografía de cráneo revela apertura de suturas y erosión de apófisis clinoides. También aparecen síntomas y signos de polineuritis post infecciosa, meningitis vírica, meningitis bacterina y meningoencefalitis. El diagnóstico de leucemia del SNC se confirma al observar las células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo (2).

En cuanto al tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil es una de las formas más sensibles a la quimioterapia. Las primeras respuestas totalmente positivas de la enfermedad a la quimioterapia por sí sola, fueron descritos hace 3 decenios, lo que significó que fuera una de las primeras enfermedades tratadas satisfactoriamente y, en muchos casos, hasta curada con la quimioterapia (1). De hecho, varios de los principios de la quimioterapia moderna provienen de lo aprendido al tratar pacientes con leucemia linfoblástica aguda,

incluyendo el concepto básico de la utilización de quimioterapia de combinación, de la importancia de la intensidad de dosis máximas y la necesidad de la "terapia de santuarios" o sea, la dirigida a los sitios de enfermedad inaccesibles a la acción de tratamientos sistémicos (5).

En la mayoría de los protocolos terapéuticos el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda consiste en 3 fases (6):

1.- Inducción a la Remisión: Consiste en la aplicación de una quimioterapia capaz de provocar una destrucción blástica hasta conseguir la ausencia de los signos de la enfermedad. La combinación de la prednisona y vincristina induce la remisión completa en el 85-95% de los pacientes con LLA (leucemia linfoblástica aguda). La adición de un tercer fármaco en esta fase, la L-asparaginasa o antraciclinas, no mejora esta tasa de remisión, pero prolonga la permanencia en la remisión completa, aunque desgraciadamente, aumenta la toxicidad. Durante esta fase existe un pequeño porcentaje de fallecimientos debido a complicaciones infecciosas, mientras que en aproximadamente un 5% de pacientes se observa una refractariedad al tratamiento, no pudiendo alcanzarse con estos fármacos la remisión completa. Ello constituye un signo de mal pronóstico. En estos casos se ha conseguido la remisión completa con la combinación de otros fármacos, como VM-20 (epipodofilotoxina) y arabinosido de citosina (7).

En condiciones normales la duración de esta fase del tratamiento es de 4 semanas aproximadamente. Algunos protocolos incluyen, al finalizar la inducción a la remisión, una fase de consolidación, consiste en una intensificación del tratamiento con el

fin de reducir la masa de células tumorales, especialmente las de localización extramedular (bazo, hígado, riñón). Es de corta duración y gran agresividad, por lo que se utiliza usualmente solo en los pacientes de mal pronóstico. Los fármacos más comúnmente utilizados son: Ara-C, 6-tioguanina, BCMU, L-asparaginasa, Metotrexato.

2.- Profilaxis al SNC: Durante algún tiempo, las recaídas en SNC fueron una de las causas más importantes de mal pronóstico en las leucemias. El acantonamiento y proliferación de los linfoblastos en el SNC considerado como un "santuario leucémico", era posible gracias al difícil paso de la barrera hematoencefálica por los fármacos habitualmente empleados. En los años 80s se observó que la irritación craneal protegía a los enfermos contra las recaídas leucémicas meníngeas. La radiación craneoespinal se mostró más efectiva, pero en ambos casos se producía una toxicidad importante, con niveles altos de inmunodepresión y deterioro intelectual notable.

La administración de fármacos (metotrexato, o Arabinósido de citosina) por vía intrarraquídea se ha mostrado también eficaz en la prevención de la recaída meníngea de las leucemias, por lo que actualmente los protocolos de profilaxis neurológica consta de metotrexato intracraneal combinado con irradiación cerebroespinal a bajas dosis, combinado con Arabinósido de citosina o solo (B).

Para los pacientes de riesgo standar, parece suficiente la administración de metotrexato intratecal, mientras que en los pacientes de riesgo elevado, que presentan una mayor posibilidad de recaída debe someterse a irradiación o Arabinósido de Citosina combinado con metotrexato. Esta fase del tratamiento se lleva a cabo inmediatamente después de completar la inducción a la remisión.

3.- Mantenimiento de la remisión: Tras la inducción a la remisión, la profilaxis al SNC, es necesario continuar el tratamiento puesto que de otro modo, la mayoría de los pacientes sufriría recaída medular. La agresividad terapéutica mostrada durante la primera fase no puede mantenerse a causa de los efectos colaterales.

Existen diferentes modos de continuar el tratamiento durante esta fase: en pacientes de riesgo estándar, el protocolo más común es la utilización continua de 6-Mercaptopurina (6-MP) y Metotrexato (9)(10). Algunos ensayos terapéuticos han utilizado "pulsos de reinducción", con una quimioterapia más agresiva, semejante a la utilizada en la fase de inducción a la remisión que se continúa con periodos largos de terapéutica de mantenimiento.

Otros autores han propuesto quimioterapia intermitente con periodos de tratamiento agresivo de 5 días cada 3 semanas, permitiendo la recuperación medular durante las fases libres de tratamiento

En pacientes de riesgo elevado, el tratamiento es más agresivo, utilizándose habitualmente grupos de fármacos de forma alternativa, combinados con profilaxis al SNC (11).

En cuanto a la duración del tratamiento, este es un problema que no ha sido claramente definido, la práctica habitual es la suspensión del tratamiento tras 2.5 a 5 años de remisión continua, aunque no parece ofrecer ventaja la prolongación arriba de 3 años.

De cualquier modo, la curación óptima depende de la naturaleza del programa terapéutico. En enfermos de riesgo estándar, los protocolos más agresivos deben tener una duración más corta que los programas menos intensivos.

Desgraciadamente no es posible identificar aquellos pacientes

que tienen mayor riesgo de recaídas tras la finalización del tratamiento, salvo en lo referente a la mayor incidencia de recaídas en varones que en mujeres (2).

Parece existir acuerdo en cuanto al hecho de que los pacientes que presentan remisión continua de la enfermedad leucémica durante un periodo de 5 años y medio tras el inicio del tratamiento, apenas tienen riesgo de recaída, por lo que pueden ser considerados como curados de su padecimiento (4).

Perspectivas futuras en el tratamiento de las leucemias: El importante incremento de la supervivencia de los enfermos afectados de leucemia, no debe hacer olvidar, sin embargo el porcentaje cercano al 30% en la LLA de pacientes, que aunque consiguen alcanzar la remisión completa, no llegan a la curación. Se hace pues, necesarios nuevos ensayos terapéuticos, con el apoyo de investigación básica, para conseguir el aumento de supervivencia y la calidad de vida, y en última instancia, una mayor tasa de curaciones.

I.- Nuevos fármacos quimioterapéuticos: en este sentido cabe destacar los derivados etopoides, la 5-azacitidina, AMSA, etc; así como la utilización de fármacos antiguos a dosis nuevas (metotrexato, Ara-C).

II.- Inmunoterapia: las pautas del tratamiento inmunoterápico incluyen 2 tipos:

Inmunoterapia activa: consiste en provocar la activación de anticuerpos en el enfermo mediante: a) inmunoestimulantes específicos-linfo o mieloblastos irradiados o tratados con muramidasa. b) inmunoestimulantes inespecíficos-como derivados bacterianos, entre los cuales se han utilizado BCG, BCG-MER (residuo

de la extracción con metafol), *Corynebacterium parvum*, vacuna antipseudomona; o inmunorestauradores como hormona tímica o levamisol.

Inmunoterapia adoptiva: cuyo fin es la transferencia de células inmunológicamente competentes al paciente, que pueden reaccionar frente a antígenos tumorales. Este tipo entra de lleno al trasplante de médula ósea.

Inmunoterapia pasiva: comporta la administración de anticuerpos antileucémicos al enfermo. La detección de anticuerpos celulares presentes fundamentalmente en los blastos leucémicos y la producción de grandes cantidades de anticuerpos monoclonales selectivos contra dichos antígenos, hacen de este tipo de inmunoterapia un aspecto a desarrollar en el futuro. Desgraciadamente, hasta el momento, la mayoría de los antígenos de membrana presentes en las células leucémicas, se encuentran también en células normales.

Trasplante de médula ósea: ha sido durante los últimos años el gran tema de discusión e investigación en el tratamiento de las leucemias. Aunque teóricamente incuestionable, las dificultades para encontrar un donante de HLA idéntico y las complicaciones post trasplante ha hecho disminuir la euforia sobre las posibilidades reales de este tratamiento y su aplicación en la LLA. El fin último de la TMO (trasplante de médula ósea) es la quimerización en el enfermo de la médula ósea de un donante histocompatible (halotrasplante), tras haber destruido la médula ósea propia mediante una terapéutica muy agresiva. El grupo de Beutler recomienda la realización de TMO siempre que existe donante HLA idéntico, en aquellos pacientes con LLA que alcanzan la primera remisión completa, y en los enfermos con LLA, que habiendo recaído durante la quimioterapia, logran una segunda

remisión completa. Mas recientemente, y por la dificultad de encontrar donantes, se han comenzado a realizar autotrasplantes, cuya estrategia es la infusión de médula ósea del propio paciente obtenida previamente a la quimioterapia e irradiación corporal total y tratada in vitro, con el fin de dejarla desprovista de células leucémicas, este tipo de trasplante, aunque técnicamente muy complejo, ofrece la ventaja de no necesitar donante y de evitar la eventual enfermedad de injerto contra huésped, que junto a las infecciones, suponen las mayores complicaciones posttrasplante (12).

Los avances en la quimioterapia han puesto de manifiesto, el mejorar la supervivencia y disminuir el riesgo de muerte por la enfermedad, los efectos graves asociados al tratamiento y a la propia naturaleza de las leucemias, estos efectos puede ser disminuidos, gracias a la aplicación de medidas terapéuticas comprendidas bajo el nombre genérico de tratamiento de soporte . Se incluyen las medidas encaminadas a corregir las alteraciones metabólicas, la prevención y tratamiento de las infecciones y el empleo de sangre y derivados, así como la vigilancia de las repercusiones psicológicas de orden individual y familiar que una enfermedad maligna puede generar.

Medios para corrección de alteraciones metabólicas: La complicación renal mas frecuente en los enfermos leucémicos es la nefropatía por uratos debido a la lisis celular intensa y rápida que ocurre al comienzo de la aplicación del tratamiento. La administración de alopurinol y la alcalinización de la orina son necesarias antes de iniciar el tratamiento para prevenir esta complicación.

**Prevención y tratamiento de las infecciones:** El efecto inmunosupresor del tratamiento, sumado a la propia enfermedad, hace que las infecciones sean la primera causa de muerte en los enfermos leucémicos, para prevenir las infecciones es conveniente en la medida de lo posible evitar la hospitalización de estos pacientes o mantenerlos hospitalizados en un ambiente cercano a la esterilidad. Ante todo paciente neutropénico (cifra de polinucleares inferior a 500/ $\mu$ l), se debe extremar las medidas de precaución, con aislamiento relativo y toma periódica de cultivos bacteriológicos. Algunos autores asocian a ello la administración oral de antibióticos no absorbibles, en un intento de descontaminar selectivamente al intestino. El inicio de un cuadro febril en un enfermo neutropénico obliga al tratamiento precoz con antibióticos que abarque el mayor espectro bacteriano posible (habitualmente se asocia una cefalosporina de tercera generación más un aminoglucósido y/o carbenicilina), hasta la obtención de cultivos. La persistencia de la fiebre a pesar del tratamiento, con negatividad de cultivos, suele ser inicio de enfermedad micótica, obliga a añadir tratamiento antifúngico. La frecuencia de infecciones oportunistas en estos enfermos debe hacer que se busque la neumonía por *Neumocystis Carinii*, mediante cepillado bronquial en todo paciente sospechoso. La administración a los enfermos neutropénicos de transfusiones de granulocitos no parece muy eficaz como medida coadyuvante.

**Empleo de sangre y derivados:** Además de neutropenias, el tratamiento quimioterápico y la proliferación b́asica producen disminuci3n intensa de la producci3n de c3lulas de la serie roja y plaquetas. La administraci3n de concentrados de hematies y plaquetas a

estos enfermos es actualmente aceptada en forma universal.

Es evidente que no todos los pacientes con LLA tienen el mismo pronóstico. Los indicadores pronósticos bien comprobados de la supervivencia son: edad al momento del diagnóstico, tipo hematológico de leucemia y recuento inicial de leucocitos en sangre periférica. En términos de supervivencia los grupos de edades se pueden clasificar en la siguiente forma, desde el mejor al peor: 3-5 años, 6-12 años, 1-2 años y por arriba de 10 años y por abajo de un año. En un estudio realizado en el Childrens Cancer Study Grup, el recuento de leucocitos y la edad al momento del diagnóstico responden del 75% de la probabilidad de supervivencia, sugiriendo así tres grupos pronósticos:

I.- Los pacientes con pronóstico más favorable, presentaban recuentos iniciales de leucocitos de menos de  $10 \times 10^9 / l$  y tenían entre 3 a 7 años de edad. Casi el 80% estaban vivos 4 años después del diagnóstico.

II.- Grupo de riesgo medio: tenían recuento inicial de leucocitos entre 10 a  $50 \times 10^9 / l$  en todos los grupos de edades, o tenían menos de 3 y mayor de 7 años con un recuento inicial de leucocitos de menos de  $10 \times 10^9 / l$ . La supervivencia media de este grupo es de 3 años.

III.- Grupo de mal pronóstico: tenían un recuento inicial de leucocitos mayor de  $50 \times 10^9 / l$  a cualquier edad. Su supervivencia media es menos de 2 años.

Se puede pronosticar la respuesta terapéutica, basándose en el factor pronóstico del recuento inicial de leucocitos. Los pacientes con recuento inicial de leucocitos de menos de  $10 \times 10^9 / l$  o  $20 \times 10^9 / l$  tienen la mejor supervivencia, los que muestran recuento de leucocitos que oscilan de 10 a  $99 \times 10^9 / l$  tienen a su vez mejor supervivencia que

los que presentan recuento de leucocitos mayor de  $100 \times 10^9 / l$ . Hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías periféricas y mediastínicas; el recuento inicial de plaquetas y cualquier tendencia hemorrágica pueden ser otros factores pronósticos importantes para una respuesta desfavorable. Virtualmente no tienen significación pronóstica el porcentaje inicial de blastos en la médula ósea o sexo del paciente. Los pacientes con niveles normales de hemoglobina tienen recuentos iniciales más aumentados de leucocitos y peor pronóstico. Se plantea la hipótesis de que los siguientes factores pueden tener valor pronóstico: características morfológicas de los linfoblastos, es decir gran tamaño, prominencia nucleolar, reactividad al PAS y patrón cariotípico; velocidad en alcanzar la remisión; hipersensibilidad cutánea retardada, tipo de HLA; niveles de inmunoglobulinas; la presencia o ausencia de marcadores de célula T o B en linfoblastos, y la presencia de lesión del SNC en el momento del diagnóstico.

La magnitud de este problema es importante, ya que de cada 100 000 niños, un tercio son diagnosticados con LLA cada año, por lo que es imprescindible conocer el mejor esquema de tratamiento para la curación, dada su gran vulnerabilidad, siendo esto trascendental para la supervivencia de los pacientes.

El objetivo del estudio es conocer la respuesta con quimioterapia en pacientes con LLA, así como correlacionar el tipo de LLA con la respuesta terapéutica.

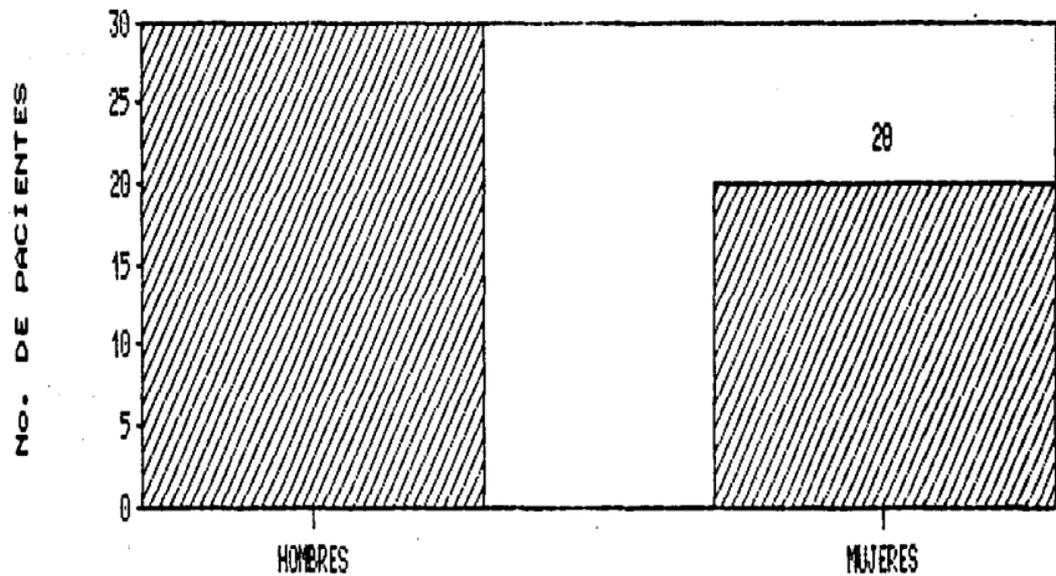
## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, revisándose expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en los últimos 10 años en los Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal. Se excluyeron del estudio los expedientes incompletos, pacientes que hayan abandonado el tratamiento y pacientes con esquema incompleto. Las variables a estudiar fueron: edad, sexo, recuento leucocitario inicial, recuento leucocitario final, recuento plaquetario, adenopatías, hepatoesplenomegalia, afección al SNC, masa mediastínica, morfología FAB, respuesta al tratamiento de inducción (día 14), duración de remisión, recaídas, falta de respuesta al tratamiento. Los resultados se obtuvieron con técnica de distribución de frecuencia, porcentajes y medidas de tendencia central (promedio, moda y media), relacionándose mediante la elaboración de cuadros de contingencia y gráficas.

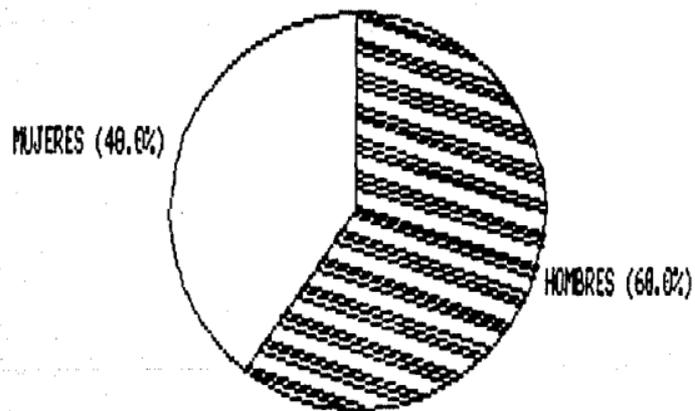
## RESULTADOS

De los 50 expedientes revisados, se encontró que 20 eran mujeres (40%) y 30 eran hombres (60%) (gráfica 1). La edad en el grupo de mujeres varió de 3 meses a los 10 años de edad, con una media de 4.89, mediana de 4 y promedio de 4 (cuadro 1); en el grupo de hombres la edad mínima fue de 3 meses y la máxima de 18 años de edad, con una media de 5.6 y mediana de 5 (cuadro 2). Las adenopatías (cervicales e inguinales) estuvieron presentes en el 98% de los casos (gráfica 2). El 96% cursó con hepatoesplenomegalia (gráfica 3), estando presente en

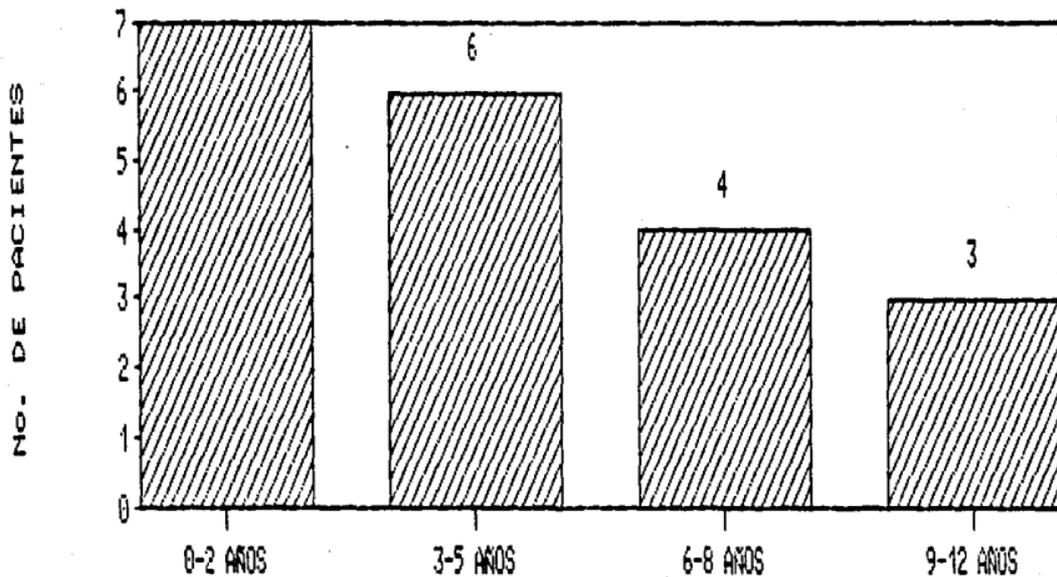
GRAFICA 1  
DISTRIBUCION DE SEXO



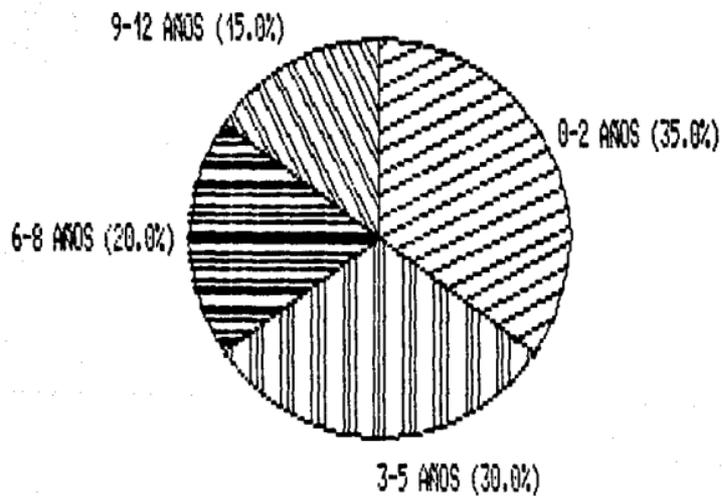
GRAFICA 1  
DISTRIBUCION DE SEXO



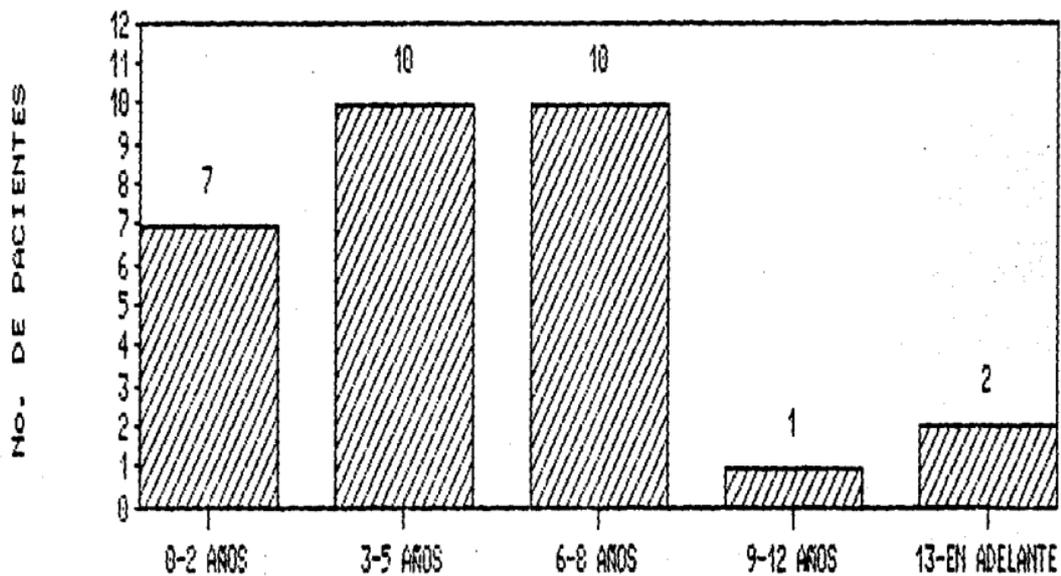
CUADRO 1  
FRECUENCIA POR GPO. DE EDAD Y SEXO FEM.



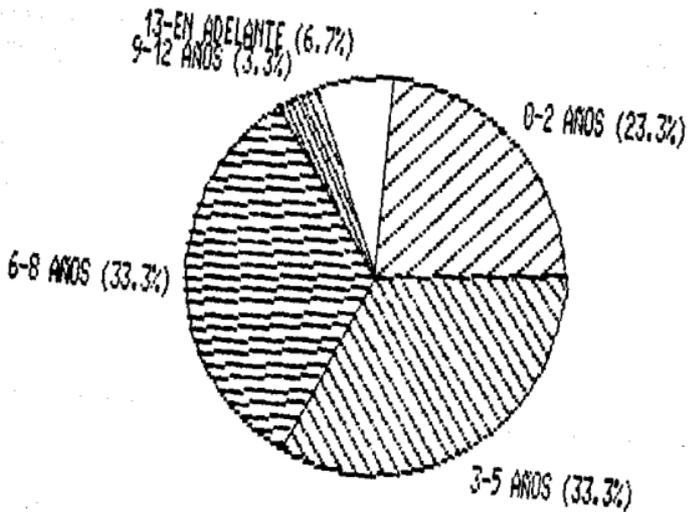
CUADRO 1  
FRECUENCIA POR GPO. DE EDAD Y SEXO FEM.



CUADRO 1  
FREC. POR GPO. DE EDAD Y SEXO MASC.

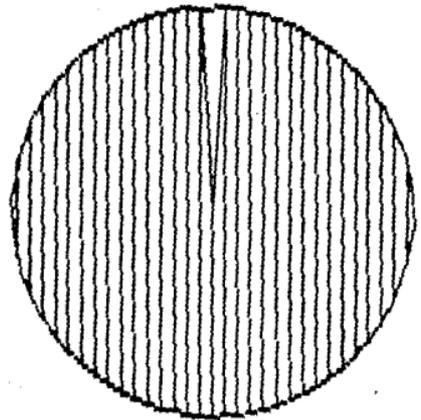


CUADRO 1  
FREC. POR GPO. DE EDAD Y SEXO MASC.



GRAFICA 2  
PORCENTAJE DE ADENOPATIA

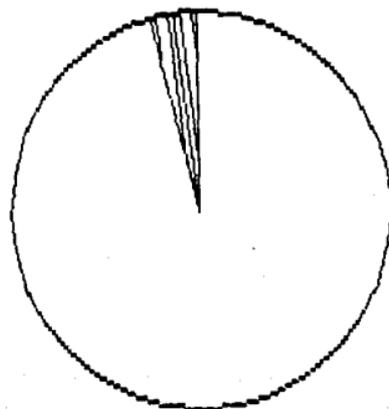
NO PRESENTE (2.0%)



PRESENTE (98.0%)

GRAFICA 3  
PORCENTAJE DE HEPATOSPLENOMEGALIA

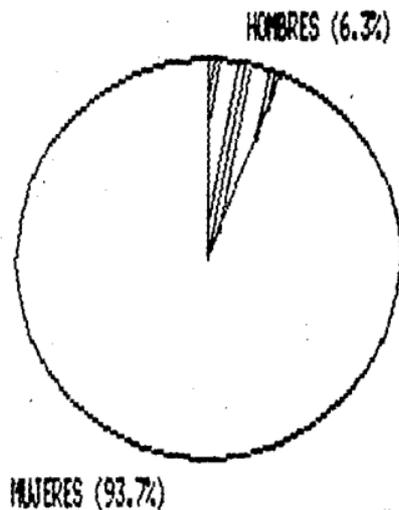
NO PRESENTE (4.0%)



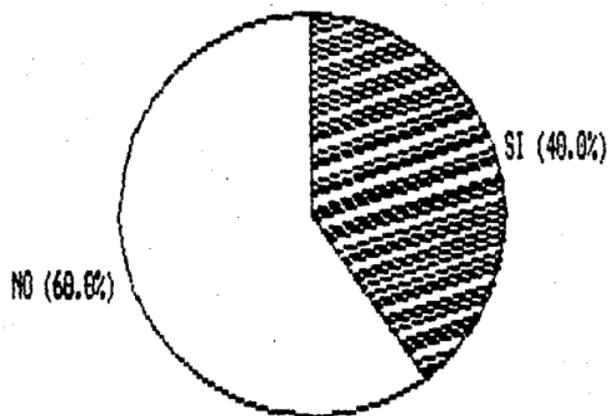
PRESENTE (96.0%)

el 90% en el grupo de mujeres y 6% en el grupo de hombre (grafica 4). En este estudio no se reportó la presencia de masa mediastínica. La afección al SNC se presentó en el 40% de ambos grupos (grafica 5), en el 6% de los casos no se documentó si cursaban con dicha afección. El recuento leucocitario inicial mínimo fue de 3,500 leucocitos/ul y el máximo reportado fue de 112,500 leucocitos/ul, con una media de 38,136, mediana de 22,000 y una moda de 3,600 en el grupo de mujeres, y en el de hombres el recuento mínimo fue de 900 leucocitos/ul y el máximo de 276,000/ul, con una media de 33,151, mediana de 24,800. El recuento leucocitario final en el 1er grupo fue como mínimo de 150 leucocitos/ul y máximo de 10,000 leucocitos/ul, teniendo una media de 5168, mediana 4700 y moda 4200, en el 2o grupo el mínimo encontrado fue de 100 leucocitos/ul y el máximo de 9600 leucocitos/ul, con una media de 4473, mediana 3100 y una moda de 6000. El recuento plaquetario mínimo encontrado en el grupo de mujeres fue de 10,000 y máximo de 155,000, con una media de 49263, mediana 4000 y moda de 10,000, en el grupo de hombres el mínimo fue de 8,000 y máximo de 350,000, con una media de 67,066, mediana 20,000 y moda 20,000. Solo en un 32% de los casos se reportó la clasificación de acuerdo a la Morfología FAB, siendo en 100% de estos el tipo LLA-L1. La respuesta al tratamiento de inducción (día 14) se logró en el 58% (grafica 6), siendo la respuesta más rápida al 2o día de tratamiento y la más tardía a los 30 días de tratamiento, sin obtenerse respuesta en 24% de los casos, encontrándose en el grupo de mujeres una media de 14.87, mediana 14 y moda de 14, en el grupo de hombres la media fue de 16.3, moda 14 y mediana 16. Del total de pacientes, 34 de ellos (68%) se encontraban en remisión con un tiempo mínimo de 1 mes y máximo de 2

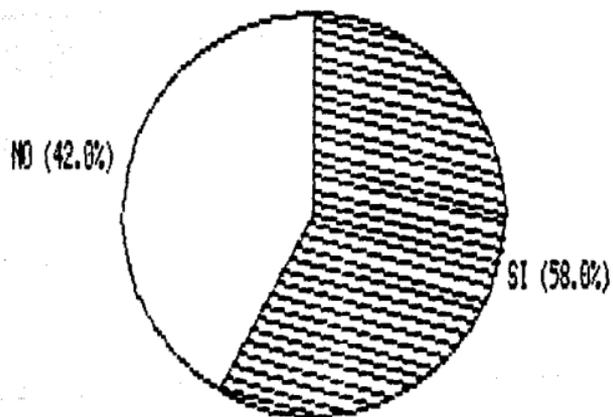
GRAFICA 4  
PORC. HEPATOESPLENOMEGALIA POR SEXO



GRAFICA 5  
AFECCIONES AL SNC.



GRAFICA 6  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO INDUCCION

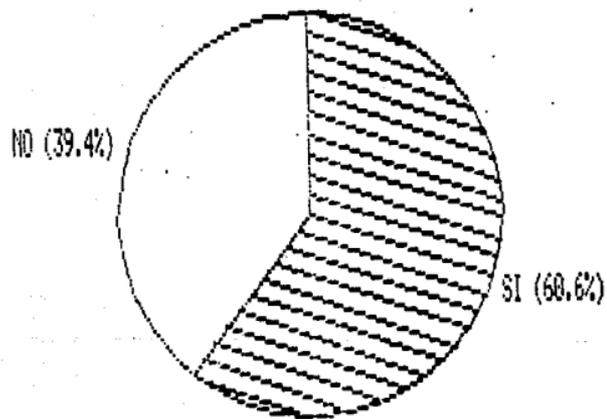


años). Las recaídas se encontraron en 7 casos del grupo de mujeres (53.8%) y en los hombres 13 casos (65%) (grafica 7). La falta de respuesta al tratamiento se presentó en 1 caso en el grupo de mujeres y 8 en el de hombres, representando el 18% del total de pacientes (grafica 8).

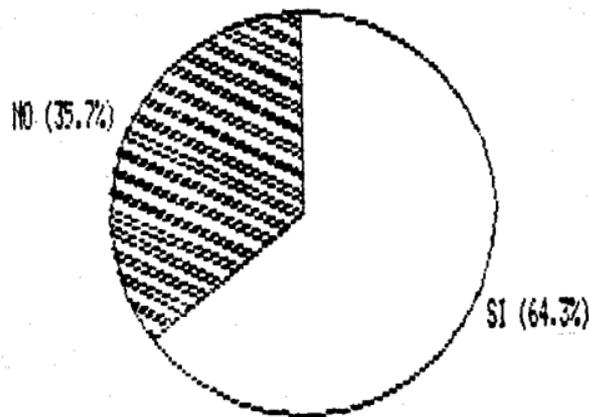
## DISCUSION

El presente trabajo muestra que la LLA se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, siendo la edad más afectada los 5 años de edad, corroborandose la presencia del síndrome infiltrativo (adenopatías, hepatoesplenomegalias) en la mayoría de los pacientes, así como la afección al SNC al momento de hacer el diagnóstico. No fue posible corroborar la frecuencia de masa mediastínica por no tener el reporte radiológico en los expedientes. Se confirma que el recuento leucocitario inicial en sangre periférica mayor de 20,000-100,000/ul se asocia comúnmente con linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, así como un recuento plaquetario bajo, y que posterior a la aplicación de quimioterapia, la cifra de leucocitos en sangre periférica disminuye notablemente. Solo en un pequeño porcentaje de pacientes fue posible documentar la clasificación de la LLA de acuerdo a la Morfología FAB, siendo estos del grupo LLA-L1, la cual se reporta como el tipo más frecuente en la literatura; en el resto de los pacientes no se realizó dicha clasificación. La respuesta al tratamiento de inducción a la remisión fue menor a la esperada de acuerdo a la literatura, pues solo se logró en el 58% de los pacientes contra un 80-95% de lo reportado. En este estudio se encontró que de los pacientes vivos, 8 se

GRAFICA 7.  
PORCENTAJE DE RECAIDAS



GRAFICA 8  
FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

encontraban en la etapa de inducción a la remisión, 10 en consolidación y profilaxis al SNC, 14 en remisión y solo 4 se consideraron curados; los restantes 14 pacientes fallecieron, siendo las principales causas de muerte sepsis y hemorragia, con mayor mortalidad en hombres (10 hombres y 4 mujeres, 33.3% y 21.05% respectivamente), 9 de ellos con falta de respuesta al tratamiento, 3 fallecieron al momento de realizar el diagnóstico y 2 más fallecieron durante la recaída.

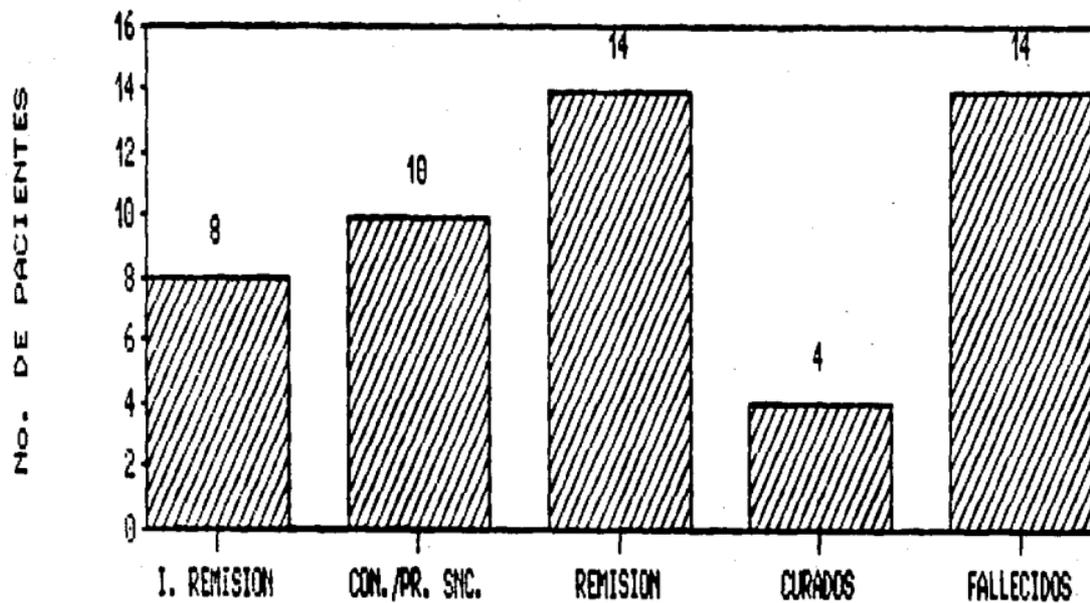
### CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos se puede concluir que la LLA es más frecuente en el sexo masculino, prevaleciendo en la edad preescolar. El diagnóstico presuntivo se realizó por la presencia de adenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia, recuento leucocitario alto y plaquetopenia; y se confirmó en base al estudio de médula ósea. Uno de los indicadores pronósticos más importante es la clasificación FAB, la cual se realizó en una minoría de estos pacientes. En este grupo se observó una menor respuesta en el tratamiento de inducción a la remisión, encontrándose la mayoría de los pacientes en etapa de remisión, solo un pequeño porcentaje (16.5%) se consideró curado, encontrándose además una gran mortalidad (53%).

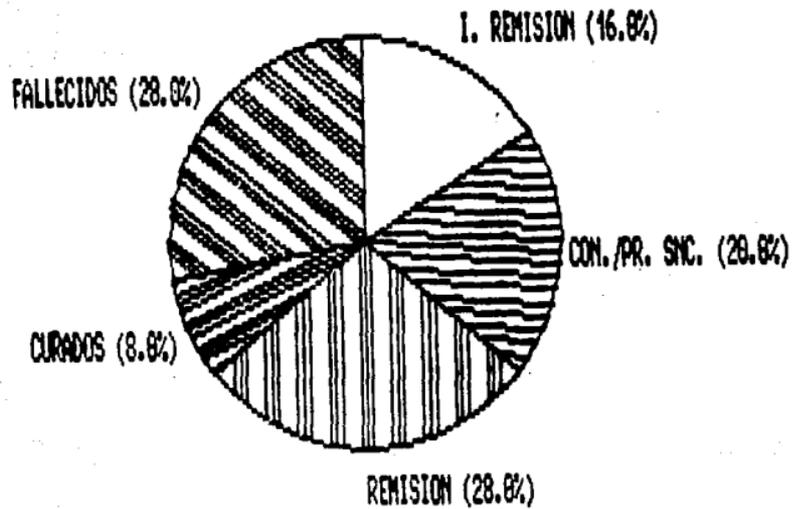
### RESUMEN

Se revisa la incidencia de curación en pacientes con LLA tratados en los Servicios Médicos del Departamento del Distrito

GRAFICA 9  
ETAPAS DEL TRATAMIENTO



GRAFICA 9  
ETAPAS DEL TRATAMIENTO



Federal, realizando un estudio retrospectivo de 50 expedientes en los últimos 10 años. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, adenopatías, hepatoesplenomegalia, masa mediastínica, afección al SNC, recuento leucocitario inicial, recuento leucocitario final, plaquetas, respuesta al tratamiento de inducción a la remisión, recaídas, fallas al tratamiento. Encontrando mayor frecuencia de la LLA en el sexo masculino en la edad preescolar, los cuales presentaban adenopatías, hepatoesplenomegalia, recuento leucocitarios mayores de 20 000 y plaquetopenia, lo cual hizo sospechar el diagnóstico, en cual se confirmó con estudio de médula ósea, realizando solo en un 32% la clasificación FAB. Observando poca respuesta al tratamiento de inducción a la remisión (58%) y una mortalidad elevada (54%), así como un mínimo porcentaje de curación (16.5%).

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

- 1.-Ilan R.K. Biología Molecular de las Leucemias. Clin Ped Nort 1989; 4:747-778.
- 2.- Bachner R.L. ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS MALIGNAS: LEUCEMIA Y LINFOMA. En: C. Smith. Hemtologia Pediatrica; México 1985; 655-689.
- 3.- Nelson, W.E. THE LEUKEMIAS! En Nelson, W.E. Textbook of Pediatrics; Philadelphia 1989; 1085-1089.
- 4.- Fernandez, D.R. Leucemias Agudas Infantiles. Medicine 1988; 42:2736-2746.
- 5.- Pochedly C. Prophylatic CNS therapy in childhood accute leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncolo 1989; 1:119-129.
- 6.- Ortega J.J. Tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas en el niño. Blood 1981; 26(5-B): 824-844.
- 7.- Maver A.M. Therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood. Blood 1980; 56: 1-10.
- 8.- Koren G. Disposition of oral methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia and its relation to 6-mercaptapurine pharmacokinetics. Med Pediatr Oncol 1989; 17(6): 450-454.
- 9.- Lavoile P. Variability of 6-mercaptapurine pharmacokinetics during oral maintenance therapy of children with acute leukemia. Med Oncol Tumor Pharmacother 1989; 11(6) 617-622.
- 10.- Hayder S. 6-mercaptapurine plasma levels in children with acute lymphoblastic leukemia: relation to relapse risk and

myelotoxicity. Ther Drug Monit 1989; 11(6) 617-622.

- 11.- Strohler D.R. Variability in the disposition of intravenous methotrexate: a proposal for rational dosing. J Clin Oncol 1989; 7(11) 1741-1747.