

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES



TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION.
REVISION DE SEIS AÑOS.

EJEMPLAR UNICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

P R E S E N T A

CARLOS RAFAEL MOSCOSO ZALDAÑO

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1981

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mi esposa Lily

A mi hijo Roberto Carlos

A mis padres y hermanos

A quienes intervinieron en mi
formación como hematólogo:

Dra. María Soledad Córdoba

Dr. Juan R. Leardini M.

Agradezco muy especialmente al
Dr. Juan R. Labardini M., coor-
dinador de este trabajo, por la
generosa ayuda que me brindó a
lo largo de la elaboración y de
sarrollo del mismo.

INTRODUCCION

Hasta hace apenas 30 años el diagnóstico de leucemia aguda (IA) era una "sentencia de muerte", ya que la vida media esperada después del diagnóstico, era menor de tres meses (1). La quimioterapia efectiva se inició en 1948 con la introducción del primer antimetabolito, el methotrexate, por Farber y colaboradores (2). En los siguientes 15 años se descubrieron e introdujeron en el tratamiento otros agentes efectivos como los corticosteroides, la 6-Mercaptopurina y la ciclofosfamida (3); usados individualmente producían remisiones cuya duración era hasta de 12 meses y su uso secuencial pudo aumentar la sobrevida (SV), en algunos casos, hasta 18 a 24 meses, en leucemia aguda linfoblástica (IAL) (4). El siguiente paso lógico fue el uso de estas drogas en combinación con lo que los resultados fueron notablemente mejores. La vincristina probó ser un poderoso agente en la inducción de la remisión y su introducción en el tratamiento de la IA fue uno de los grandes avances de la década de los años 60; en esta misma década se descubrieron el arabinósido de citosina, la L-Asparginasa y los anttibióticos antracíclicos, con lo que mejoró el tratamiento de la IA del adulto (3).

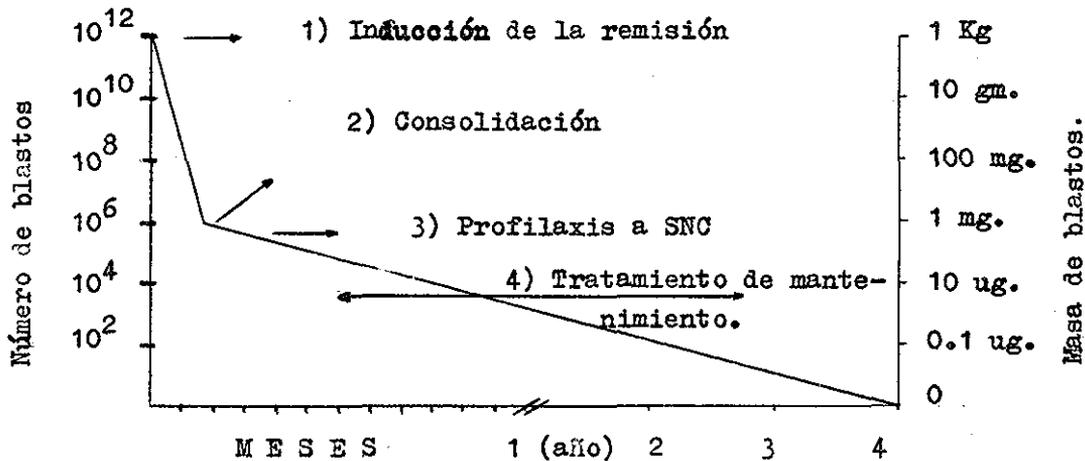
Con el advenimiento de mejores esquemas terapéuticos hubo mejoría en la frecuencia y duración de la remisión de la leucemia; sin embargo, este mejor control del padecimiento y la sobrevida más prolongada fueron acompañados de un aumento en la frecuencia de invasión del sistema nervioso central (SNC). En 1962 el grupo del St. Jude Children's Research Hospital en Memphis inicia una serie de estudios encaminados a erradicar las

células leucémicas del SNC en etapas tempranas de la remisión y así eliminar una potencial fuente de disemina-ción, con lo que se logró una mayor duración de la remisión hematológica (5-6).

El reconocimiento de la importancia de la poliqui-mioterapia durante la inducción de la remisión, el avance en el control de las complicaciones infecciosas duarante ese período, el uso de fracciones sanguíneas para tratar tanto problemas infecciosos como hemorrágicos (granulocitos y plaquetas respectivamente), el tratamiento profiláctico al SNC y el reconocimiento de la necesidad de quimioterapia combinada durante la remisión del padecimiento, son los principales factores que han contribuido a mejorar progresiva y significativamente la sobrevida de los enfermos con LA.

No existe en el Instituto Nacional de la Nutrición (INN) ninguna revisión de la evolución de los enfermos con LA con los actuales esquemas de quimioterapia. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con LA que ingresaron al INN durante el período comprendido del 1o de enero de 1974 al 31 de diciembre de 1979 con el objeto de conocer el número de los diversos tipos de LA que ingresaron durante ese período, el porcentaje que logra recibir tratamiento adecuado antes de su fallecimiento o alta voluntaria, el porcentaje de remisiones completas, la duración de éstas y la sobrevida; los esquemas de quimioterapia con los que se logran mejores resultados, el número de enfermos que recae en SNC y revisar si los factores pronósticos que se mencionan en la literatura correlacionan con la evolución de estos pacientes.

Fig. No 1



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO

Generalidades:

La estrategia terapéutica actualmente en boga en IA comprende tres fases o etapas cuyo objetivo final es la erradicación de toda la población celular leucémica presente en el momento del diagnóstico (3,5,7,8).

FASE I

Inducción de la remisión.

Ha sido calculado en estudios de autopsia, utilizando técnicas morfológicas cuantitativas, que un paciente con evidencia clínica de leucemia aguda tiene una magnitud estimada de 10^{12} blastos, lo que constituye aproximadamente 1 Kg (7-9). En estudios experimentales en poblaciones celulares, in vivo e in vitro, la citorreducción con un programa de quimioterapia dado, sigue un patrón logarítmico (7) (Fig. 1)

El objetivo del tratamiento de inducción es reducir el número de células leucémicas en un 99.9% o sea 3 logaritmos (10^9). El porcentaje de enfermos en los que se logra esto, es muy variable debido a varios factores, entre los que destacan la edad y el tipo de leucemia; por ejemplo, si se utilizan dos drogas (prednisona y vincristina) en IAL, se logra remisión completa (RC) en 90% de los niños y sólo en el 50-60% de los adultos (7).

Esta fase del tratamiento es crucial, ya que si no se logra la RC, las siguientes resultan inoperantes.

Cuando el paciente se encuentra en RC, la reducción de su población celular leucémica determina que un porcentaje importante de las células sobrevivientes que se

encontraban fuera de ciclo celular (fase de reposo) se incorporen nuevamente a éste, lo que las hace más vulnerables a drogas que actúen durante la síntesis de DNA (fase de síntesis). Con este razonamiento, en el INN después de lograrse la RC, se da al enfermo un ciclo de quimioterapia destinado a disminuir los blastos en 2 a 3 logaritmos más (10^7-10^6) y ejercer así un mejor control del padecimiento; sin embargo, esta "consolidación" no es totalmente aceptada por otros investigadores.

FASE II

Profilaxis al SNC.

En los primeros intentos para la prevención de la leucemia de SNC se emplearon de 500 a 1200 rads de irradiación craneoespinal (9-11); sin embargo, estas dosis no eran eficaces y la frecuencia de recaídas a ese nivel fue similar a la observada en pacientes que no recibieron profilaxis (12). Los pacientes recibieron entonces, 2400 rads de irradiación craneal más methotrexate intratecal, lo que demostró ser altamente efectivo, pues sólo 3 de 31 niños en RC desarrollaron leucemia meníngea (13). Se han hecho otros estudios que han confirmado la eficacia de este esquema de profilaxis (8,14).

La irradiación se empieza inmediatamente después de la consolidación. Si el enfermo es mayor de 40 años o tiene leucemia aguda mieloide (LAM), la conducta en el INN consiste en iniciar después de la quimioterapia de consolidación, la de mantenimiento y si a los seis meses el enfermo continúa en RC, se inicia la profilaxis.

FASE III

A. Mantenimiento de la remisión

El objetivo de esta fase terapéutica es la reducción continua del número de blastos, evitar la recaída temprana y lograr la curación del enfermo eliminando la totalidad de tales células.

En la mayoría de los protocolos se incluyen dos drogas: 6-Mercaptopurina y methotrexate. Hasta ahora no hay evidencia convincente que la adición de uno o más agentes prolonguen la duración de la remisión (15, 16).

B. Reinducciones o pseudorreinducciones.

Consisten en dar periódicamente (cada 3 meses) un ciclo con los medicamentos que se usaron en la inducción de la remisión. En algunos estudios estas reinducciones han incrementado la duración de la remisión y la sobrevida (6); otros, sin embargo, han indicado que con un adecuado régimen de inducción y una efectiva quimioterapia de mantenimiento, las reinducciones no han contribuido significativamente a mejorar los resultados.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADOS EN LA INDUCCION DE LA REMISION DE LEUCEMIA AGUDA. INN.

Todos los enfermos reciben 6 ciclos del esquema utilizado, luego de lo cual se valora la remisión.

- OP Vincristina (VCR) $1.4 \text{ mg/m}^2/\text{semana}/6$ semanas, IV.
Dosis máxima: 2 mg en cada aplicación.
Prednisona (PDN) $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}/6$ semanas, p.o.
- COP Ciclofosfamida (CFM) $600 \text{ mg/m}^2/\text{semana}/6$ semanas, IV.
VCR y PDN igual que en OP.
- COAP CFM $100 \text{ mg/m}^2/\text{día}/5$ días, IV. Nueve días de reposo.
VCR $1.4 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 1, IV. Dosis máxima: 2 mg por aplicación.
Arabinósido de citosina (AraC) $100 \text{ mg/m}^2/\text{día}/5$ días IV. Nueve días de reposo.
PDN $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}/5$ días, p.o.
- CHOP Cfm $600 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 1, IV cada 21 días.
Adriamicina $50 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 1, IV, cada 21 días (dosis total 550 mg/m^2).
VCR $1.4 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 1, IV, cada 21 días (dosis máxima: 2 mg en cada aplicación).
PDN $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}/5$ días, p. o. Descanso: 16 días.
- HOP A las mismas dosis del esquema de CHOP, eliminando la ciclofosfamida.

AraC-Thioguanina (Thio)

AraC 2.5 mg/Kg IV cada 12 horas, durante 5 días y 9 de reposo.

Thio. 2.5 mg/Kg p.o. cada 12 horas durante 5 días y 9 de reposo.

VAMP VGR 1.4 mg/m²/semana, IV.

Methotrexate (MTX) 60 mg/m²/semana, p.o. en dosis divididas en 16 horas.

6-Mercaptopurina (6-MP) 2.5 mg/Kg/día/6 semanas, p.o.

PDN 60 mg/m²/día/6 semanas, p.o.

ESQUEMAS DE CONSOLIDACION

1.- 6-MP 1000 mg/m²/día/3 días, p.o.

MTX 30 mg/m²/día 4, p.o. El día 5 rescate con ácido folínico.

CFM 600 mg/m²/día 7, IV.

2.- AraC 2.5 mg/Kg/día/5 días, IV.

Thio. 2.5 mg/Kg/día/5 días, p.o.

MANTENIMIENTO.

CFM 200 mg/m²/semana, p.o.

MTX 20 mg/m²/semana, p.o.

6-MP 50 mg/m²/día, p.o.

CRITERIOS DE REMISION Y RECAIDA

REMISION COMPLETA:

- 1.- Ausencia de signos o síntomas atribuibles a la leucemia.
- 2.- En sangre periférica: ausencia de blastos; más de 500 neutrófilos/mm³; más de 75000 plaquetas/mm³; niveles de Hb y Ht normales.
- 3.- Médula ósea con menos de 5% de blastos y que la suma de éstos, linfocitos y células reticulares (células inmaduras o "stem cells") sea menor de 25%.
- 4.- Líquido cefalorraquídeo sin blastos.

RECAIDA HEMATOLOGICA:

Cuando en el recuento diferencial celular de una extensión de médula ósea se encuentra más del 5% de blastos.

DURACION DE LA RC:

Es el tiempo transcurrido desde que se obtiene la primera RC hasta los primeros signos claramente atribuibles a la leucemia y presencia de blastos en sangre periférica y más del 5% en MO.

DURACION DE LA SOBREVIDA (SV):

Es el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la muerte.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que ingresaron por primera vez al INN del 10 de enero de 1974 al 31 de diciembre de 1979.

El diagnóstico del tipo de leucemia fue hecho en base al estudio morfológico de los blastos, tanto en sangre periférica como en médula ósea, por dos o más hematólogos (morfológicos) experimentados. Los frotis fueron teñidos con tinción de Wright; en caso de duda se les hizo tinción de peroxidasa.

Las leucemias agudas fueron clasificadas de la siguiente manera:

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA:

- 1.- Leucemia aguda linfoblástica típica: blastos pequeños, de tamaño más o menos uniforme, con escasa cantidad de citoplasma, cromatina nuclear homogénea. Este tipo de leucemia, en la mayor parte de los casos puede corresponder al tipo L-1 de la clasificación de la FAB (grupo Franco-Américo-Británico). Para propósito de la presentación será LALt.
- 2.- Leucemia aguda linfoblástica atípica (IALA): blastos más heterogéneos en tamaño, con presencia de células grandes (no más del 50%), mayor cantidad de citoplasma y más de dos nucléolos. La mayoría de éstas corresponden a la IAL tipo L-2 en la clasificación de la FAB.
- 3.- Leucemia aguda indiferenciada (LAI): más del 50% de blastos grandes, núcleos redondos o cerebroides, cromatina densa y nucléolos prominentes.

LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE (LAM):

Estas fueron clasificadas en: mieloblástica, mielo

monoblástica, promielocítica, monoblástica y eritroleucemia; sin embargo, para propósito de presentación y análisis de resultados debido al número escaso de cada una de ellas, serán denominadas en conjunto IAM.

Se definieron como enfermos o casos valorables los que recibieron dos ciclos completos de quimioterapia de inducción de la remisión, antes de su fallecimiento o alta voluntaria.

No se incluyeron los casos de leucemia aguda oligoblástica y los que ingresaron por primera vez en recaída del padecimiento.

La sobrevivida fue calculada hasta la fecha del fallecimiento y en caso de no conocerse ésta, se tomó la fecha de la última vez que el enfermo fue valorado en el hospital, según la última nota de evolución en el expediente clínico.

Todos los resultados fueron sometidos para el análisis estadístico, a la prueba de la "t" de Student o a la χ^2 .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El número total de ingresos de pacientes nuevos con diagnóstico de IA, al INN en los 6 años revisados fue de 146.

Tabla 1.- Edad y Sexo según tipo de leucemia.

	Edad, años.		Sexo	
	\bar{X}	Rango	Masc.	Fem.
IAL	23.3	15 - 68	50	34
IAM	31.5	15 - 68	33	29
Total			83	63

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

Total de casos	84	
Valorables	66	(78.6%)
RC (de valorables)	51	(77.3%)

Tabla 2.- RC según quimioterapia de inducción.

	No.	RC	%
OP	22	21	95.4
COP	29	21	72.4
COAP	11	6	54.5
HDP	2	1	
VAMP	1	1	
AraC-Thio.	1	1	
Total	66	51	

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 3.- RC según el tipo de IAL

	No.	RC	%
IALt	46	39	84.8
IAl+IALA	20	12	60.0
Total	66	51	

$P < 0.0025$

Tabla 4.- Duración (meses) de RC y SV según quimioterapia de inducción en IALt.

	No.	\bar{X} RC	\bar{X} SV
OP*	17	19.0	22.0
COP	20	12.5	15.5

P: NS

* Dos casos abandonaron el hospital en RC

Tabla 5.- Duración (meses) de la RC y SV con y sin quimioterapia de consolidación en IALt

	OP			COP		
	No.	\bar{X} RC	\bar{X} SV	No.	\bar{X} RC	\bar{X} SV
SI	7	32.5	36.5	18	13.7	16.4
NO	10	11.0	15.0	2	4.0	10.0

$P < 0.025$ $P < 0.025$

P: NS P: NS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 6.- Duración (meses) de la RC y SV según tipo de LAL.

	No.	\bar{X} RC	\bar{X} SV
LALt	37	16.0	20.8
LALA	7	8.0	12.4
LAI	5	18.7	23.5
Total	49	15.1	19.9

P: NS

Tabla 7.- Profilaxis y recaída en SNC.

	No.	RECAIDA
Radioterapia + AraC IT	29	4
Radioterapia + MTX IT	16	1
Radioterapia	1	0
No profilaxis	5	1
Total	51	6

P: Grupos no comparables estadísticamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE

Total de casos	62	
Valorables	31	(50%)
RC (de valorables)	14	(45%)

Tabla 8.- RC según
quimioterapia de inducción.

	No.	RC	%
COAP	20	10	50
AraC-Thio.	3	2	
VAMP	5	1	
CHOP	1	1	
OP	2	0	
Total	31	14	

Tabla 9.- Casos con
SV mayor de 2 años.

Años	IAL	IAM
2	10 (5)	2 (1)
3	3	-
4	1	1
5	3*	1*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

() fallecidos
* Sin tratamiento

DISCUSION

Durante el período comprendido del 1^o de enero de 1974 al 31 de diciembre de 1979, ingresaron al INN, 146 pacientes nuevos con diagnóstico de leucemia aguda; 83 (56.8%) fueron de sexo masculino y 63 (43.2%) de sexo femenino. Fueron valorables en total 97 (66.4%). (Tabla 1).

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

De 66 pacientes valorables, 51 (77.3%) entraron en RC, resultado que es similar a lo informado por otros autores, con diversos protocolos de tratamiento en IAL del adulto (18-20).

De los resultados obtenidos con los diferentes esquemas de quimioterapia de inducción (Tabla 2) llama la atención que el porcentaje de RC obtenida con 3 ó 4 drogas fue inferior al obtenido con 2; sin embargo, es importante aclarar que de los 29 pacientes tratados con COP, 11 fueron IAI y IAIA y de los 11 tratados con COAP, 9 correspondieron a estos dos tipos de leucemia. Es posible que esto explique en parte la menor respuesta en comparación con el grupo que fue tratado con dos drogas, en el cual todos tenían IALt. El análisis de la tabla 3 apoya lo anterior, ya que el 85% de los enfermos con IALt entró en RC en comparación con el 60% de los que tenían IAI y IAIA.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la duración de la remisión y la supervivencia, en IALt, cuando se usaron 2 ó 3 drogas en la inducción de la remisión (Tabla 4); tampoco la hubo cuando se compararon de acuerdo con el tipo morfológico de la IAL (Tabla 6).

El 85% de los pacientes cuya inducción de la remi-

sión se hizo con tres drogas (COP) desarrolló leucopenia importante, que favoreció complicaciones infecciosas, por lo que fue necesario reducir la CFM en un 50% u omitirla en dos o más ciclos; únicamente el 5.2% de los pacientes tratados con dos drogas (OP), durante la inducción de la remisión, desarrolló leucopenia ($P < 0.0025$).

La duración de la remisión y la supervivencia, en promedio, de la totalidad de los pacientes con IAL fue de 15.1 y 19.9 meses respectivamente, resultados que son comparables a lo informado en la literatura con estos mismos esquemas de quimioterapia (20).

Del grupo de 17 pacientes con IALt en que se indujo la remisión con OP, 7 recibieron quimioterapia de consolidación y la diferencia en duración de la remisión y supervivencia, con los que no la recibieron es estadísticamente significativa, $P < 0.025$ (Tabla 5). En el grupo de 20 pacientes en que se indujo remisión con COP no es posible comparar los resultados en duración de la remisión y supervivencia entre los que recibieron la consolidación y los que no, debido a que únicamente a 2 enfermos no se les dio dicha quimioterapia.

Si la inducción de remisión se hizo con OP, la consolidación fue con CFM, MTX, y 6-MP y si la inducción fue con COP, la consolidación se hizo con AraC y Thio. Debido a esto, no tiene valor comparar duración de RC y SV en ambos grupos.

Independientemente de la quimioterapia empleada en la inducción de la remisión, el tipo morfológico de la IAL y esquema de consolidación, la duración de la remisión en el grupo de enfermos que recibió ésta fue de 18

meses y la supervivencia de 21.3 meses, mientras que en el grupo que no la recibió, fue de 9.2 y 14.8 meses respectivamente ($P < 0.05$); sin embargo, debido a que los esquemas de quimioterapia empleada en ambos grupos fue diferente, no es posible sacar conclusiones de esta observación.

PROFILAXIS A SNC

De los 51 pacientes con LAL que entraron en RC, 46 recibieron profilaxis a SNC (Tabla 7); 5 (10.8%) de éstos, desarrollaron infiltración leucémica en SNC. Este porcentaje es similar al informado por otros autores (10, 11, 13, 14).

LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE (LAM)

Se obtuvo RC en 14 (45%) de los pacientes valorables. Este porcentaje es similar al informado por otros autores (18-22).

Debido al reducido número de enfermos que entró en RC y a que existen dentro de éstos, casos aislados en los que la duración de la remisión ha sido muy prolongada, no es posible hacer análisis estadísticos de los resultados, (Tabla 8)

FACTORES CLINICOS Y HEMATOLOGICOS QUE AFECTAN EL PRONOSTICO.

Han sido examinados numerosos parámetros clínicos y hematológicos, con respecto a su posible valor pronóstico en LA (18). En nuestros casos, ninguno de los datos analizados tuvo valor pronóstico: edad de los enfermos, tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico, presencia o ausencia de adeno o vísceromegalia,

manifestaciones hemorrágicas al momento del diagnóstico, niveles iniciales de Hb y Hy, cuenta inicial de leucocitos, cuenta absoluta de granulocitos en sangre periférica y porcentaje de blastos en MO. Estos mismos parámetros fueron comparados entre el grupo de pacientes en los que la RC duró menos de 5 meses y los que estuvieron en remisión más de 15 meses y tampoco se encontraron diferencias significativas.

Como se decía al principio, sólo 97 (66.4%) pacientes fueron valorables; es decir, 1 de cada 3 falleció o solicitó su alta voluntaria del hospital, antes de completar dos ciclos de quimioterapia de inducción de la remisión; probablemente esto se debe en primer lugar, a que los enfermos acuden al hospital cuando sus condiciones clínicas son deplorables, habiéndose automedicado previamente durante varios meses y en segundo lugar, a la baja sospecha clínica de este padecimiento por el médico general, pues el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta su internación fue de 2.9 meses en los 146 pacientes y el 62% habían sido tratados previamente por algún médico, con transfusiones y/o antibióticos.

De los 65 casos que entraron en RC, (51 de IAL y 14 de IAM) en 21 la duración ha sido mayor de 2 años y actualmente viven 15 pacientes (Tabla 9). En 3 de éstos la duración de la RC es mayor de 3 años, en 2 mayor de 4 y en 4 mayor de 5 años; estos últimos ya no reciben tratamiento. Aunque aún es prematuro hablar de curación en leucemia aguda del adulto, es importante hacer hincapié en que el pronóstico, aún en nuestro medio, es cada vez más favorable.

CONCLUSIONES

- 1.- En adultos con IALt (I-1), la quimioterapia de elección para la inducción de la remisión es : VCR y PDN. En casos de LAI o LALA (I-2), probablemente sea necesario agregar una tercera droga, aunque esto no se puede afirmar categóricamente, basados en los resultados de la presente revisión pues no hubo grupo de comparación.
- 2.- La CFM, a la dosis utilizada de 600 mg/m²/semana, no es adecuada como tercera droga, pues la mielod depresión fue muy importante, ya que produjo un alto índice de infecciones, retraso de la quimioterapia y elevación del costo del tratamiento. Si no hubiese otra droga disponible, la dosis de la CFM debe ser reducida al menos en un 30%.
- 3.- La quimioterapia de consolidación es absolutamente necesaria, pues prolonga significativamente la duración de la remisión y con ésto, la calidad de la vida.
- 4.- El 10% de los enfermos recaen en SNC a pesar del tratamiento profiláctico.
- 5.- La duración de la remisión y la supervivencia de los enfermos adultos con IAL tratados en el INN, es similar a la de otros informes, con el mismo esquema de quimioterapia. Las condiciones económicas de los pacientes atendidos en el INN no permite el uso de otro tipo de drogas.

- 6.- El único parámetro que resultó útil para establecer el pronóstico de los enfermos adultos con leucemia aguda, es el tipo morfológico de la misma.

- 7.- El COAP produjo 50% de RC en IAM. Mientras no se disponga de otras drogas (daunorrubicina, doxorubicina, VM-26) puede seguir utilizándose.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Freireich, E. J., Bodey, G. P., Mc Credie Kenneth, B. et al. Developmental Therapy in Adult Acute Leukemia. Arch Intern Med. 136:1417, 1976.
- 2.- Farber, S., Diamond, I. K., Mercer, R. D. et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). N. Engl. J. Med. 238: 787, 1948.
- 3.- Simone, J. V.: Annotation. The treatment of acute lymphoblastic leukemia. Brit. J. Haematol. 45:1, 1980.
- 4.- Necheles, Thomas F.: The acute leukemias. Stratton Intercontinental Medical Book Corp. New York. pp 2, 1979.
- 5.- Mauer, A. M.: Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. Blood 56: 1, 1980.
- 6.- Pinkel, D., Simone, J., Hustu, H. O., Aur, R. J. A.: Nine years experience with "total therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatrics 50: 246, 1972.
- 7.- Frei, E. III. and Sallan, S. E.: Acute lymphoblastic leukemia: treatment. Cancer 42: 828, 1978.

- 8.- Aur, R. J. A.: Leucemia linfocítica aguda de la infancia: Conceptos actuales y resultados de la "teràpéutica total". Sangre 24: 452, 1979.
- 9.- Frei III, E., Freireich, E. J.: Progres and perspectives in the chemotherapy of acute leukemia. Adv. Chemotherapy 2: 269, 1965.
- 10.- Simone, J. V.: Preventive central-nervous-system therapy in acute leukemia. N. Engl. J. Med. 289: 1248, 1973.
- 11.- Aur, R. J. A., Hustu, O. H., Verzosa, M. S. et al.: Comparaison of Two Methods of Preventing Central Nervous System Leukemia. Blood 42: 349, 1973.
- 12.-Pinkel, D., Hernández, K., Borella, L. et al.: Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. Cancer 27: 247, 1971.
- 13.- Aur, R. J. A., Simone, J. V., Hustu, O. H. et al.: Central Nervous System Therapy and Combination Chemotherapy of Childhood Lymphocytic Leukemia. Blood 37: 272, 1971.
- 14.- Aur, R. J. A., Simone, J. V., Hustu, O. H. et al. : A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. Cancer 29: 381, 1972.

- 15.- Aur, R. J. A., Simone, J. V., Verzosa, M. S. et al. :
Childhood acute lymphocytic leukemia. Study VIII.
Cancer 42: 2123, 1978.
- 16.- Aur, R. J. A., Simone, J. V., Verzosa, M. S. et al.:
Comparación de cuatro protocolos de quimioterapia du
rante la remisión de la leucemia aguda linfoblástica
del niño. Sangre 20: 237, 1975.
- 17.- Sackmann, F., Pavlovsky, S., Peñalver, J. A. et al.:
Evaluation of induction of remission, intensifica-
tion, and central nervous system prophylactic treat-
ment in acute lymphoblastic leukemia. Cancer 34: 418,
1974.
- 18.- Clarkson, B. D., Dowling, M. D., Gee, T. S. et al.:
Treatment of acute leukemia in adults. Cancer 36:
775, 1975.
- 19.- Bodey, G. P., Coltman, C. A., Freireich, E. J. et al.:
Chemotherapy of Acute Leukemia. Arch Intern Med 133:
260, 1974.
- 20.- Bodey, G. P., Coltman, C. A., Hewlett, J. S., Frei-
reich, E. J.: Progress in the Treatment of Adults
With Acute Leukemia. Arch Intern Med 136: 1383, 1976.
- 21.- Wiernik, P. H.: Advances in the Management of Acute
Nonlymphocytic Leukemia. Arch Intern Med 136: 1399,
1976.

22.- Steinberg, D.: The Management of Acute Myelogenous
Leukemia. *Mediclin. Nor. Am.* 59: 363, 1975.