

11237 46
24.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PETROLEOS MEXICANOS**

**DIRECCION CORPORATIVA DE ADMINISTRACION
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE**

**RESULTADOS DE UN PROGRAMA TERAPEUTICO
(BFM), PARA NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA EN EL HOSPITAL
CENTRAL NORTE DE PEMEX**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE:**

PEDIATRIA MEDICA

**PRESENTA
DR. JORGE FERNANDEZ CUAUTLE**



MEXICO, D.F.

FEBRERO 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

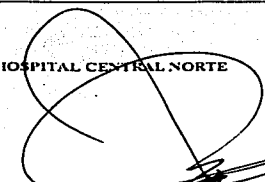
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


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.

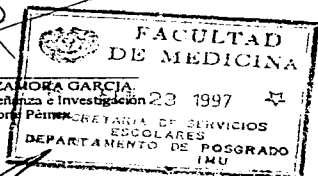
PEMEX

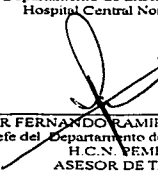
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS
PETROLEOS MEXICANOS

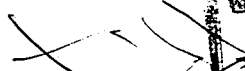
HOSPITAL CENTRAL NORTE

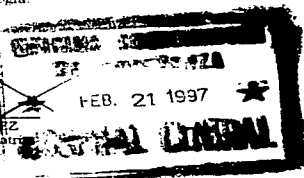

DR. ALFREDO JUÁREZ CRUZ
Jefe del Servicio de Pediatría
Hospital Central Norte Pemex.


DR. FRANCISCO JAVIER ZAMORA GARCÍA
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Central Norte Pemex.




DR. FERNANDO RAMÍREZ VARGAS
Jefe del Departamento de Hematología.
H.C.N. PEMEX
ASESOR DE TESIS.


DR. ARTURO PEREA MARTÍNEZ
Médico Adscrito al Servicio de pediatría
H.C.N. PEMEX.
ASESOR DE TESIS.



GRACIAS A DIOS, POR DEJARME TERMINAR UNA ETAPA MAS EN MI VIDA.

INDICE

MARCO TEORICO.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
JUSTIFICACION.....	5
OBJETIVO.....	5
HIPOTESIS.....	5
DISEÑO METODOLOGICO.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	11
DISCUSIO.....	14
BIBLIOGRAFIA.....	15

**RESULTADOS DE UN PROGRAMA TERAPEUTICO (BFM MODIFICADO), PARA NIÑOS CON
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX.**

MARCO TEORICO

La leucemia aguda es la forma más común de neoplasias en la infancia (1). De los aproximadamente 2000 casos diagnosticados cada año en Estados Unidos, 75% son ALL, y el resto de los casos son leucemias no linfoblásticas agudas (2). Se ha determinado que la frecuencia de leucemias es de aproximadamente un caso por cada 2880 niños sanos (3). En México, se ha estudiado escasamente la epidemiología de las neoplasias malignas en los niños, solo existen reportes aislados de algunos hospitales que describen experiencias particulares, lo cual no ofrece una visión integral de las neoplasias malignas en los niños mexicanos (8,9). En el estudio del DR: Arturo Fajardo Gutierrez y col. se reporta la frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en los principales hospitales del Distrito Federal en el periodo comprendido de 1980 a 1991, donde se analizan un total de 4956 casos de neoplasias malignas, las más frecuentes fueron las leucemias 34.4%, le siguieron los linfomas y otras neoplasias reticuloendoteliales 19.5% y en tercer lugar se encontraron los tumores del SNC 10%. Los resultados de este estudio muestran una visión más o menos precisa y completa del problema de las neoplasias en la edad pediátrica, ya que es el primero en donde se analiza una muestra de casi cinco mil pacientes pediátricos con diagnóstico de neoplasias malignas (10).

La causa exacta de la leucemia sigue siendo incierta. Se han examinado varios posibles factores predisponentes, como son los ambientales, los genéticos, las infecciones por virus y los estados de inmunodeficiencia. En relación con la edad, la literatura señala que el pico máximo de frecuencia se sitúa entre los 3 y 7 años de edad (4). En relación con el sexo, tanto en la literatura (4) como en la experiencia del INP (5), es más frecuente el masculino que el femenino; se ha documentado una relación de 2:1. Las leucemias agudas linfoblásticas (LLA) son entidades clínicamente heterogéneas que resulta de alteraciones clonales de los progenitores linfoides, que generalmente poseen características genéticas e inmunofenotípicas bien definidas (15,16). En pediatría a la LLA puede asignarse un linaje linfóide de células hematopoyéticas, por criterios morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos, que permiten identificar las características linfoides, y así poder tipificar el grado de riesgo definido, o por lo menos descartar su origen mielóide. Esta enfermedad puede clasificarse desde varios puntos de vista:

CITOMORFOLOGICA FAB (Franco-Americano-Británico Group)

*L1 tipo infantil (85%).

*L2 tipo adulto (14%).

*L3 tipo Burkitt (1%).

INMUNOFENOTIPICA:

*Pre-B temprana (67%).

*Pre-B (18%).

*B (0.6%).

*T (14.2%).

CITOGENETICA:

*Hiperdiploide (30%).

*Diploidia o casi diploidia (35%).

*Casi haploidea (1%).

*Translocación (30%).

ENZIMATICA:

*Fosfatasa ácida.

*Deoxinucleotidil transferasa terminal

*Isoenzima hexosaminidasa.

En la experiencia del INP (17), y en la de otros (18) entre el 70 y el 85% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica tienen una citomorfología L1. En cuanto a las manifestaciones clínicas, el comienzo suele ser de tipo insidioso, en un 65% de los pacientes presentan síntomas generales como anorexia, adinamia, mal estado general, anorexia, y fiebre con palidez de tegumentos, en un 30% hay antecedentes de sangrados. Las manifestaciones clínicas se inician apartir del momento en que la proliferación de células malignas en médula ósea rompen el equilibrio hemostático, produciendo progresivamente abatimiento de la producción de plaquetas, eritrocitos y granulocitos

La mayoría de los autores (19,20), aceptan que la LLA presenta diversos factores de riesgo que definen el pronóstico (21), que incluyen principalmente edad al diagnóstico, sexo, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo, hallazgos citogenéticos y secundariamente otros factores como la citomorfología del FAB, la hemoglobina al diagnóstico, hepatomegalia y/o esplenomegalia por debajo de la cicatriz umbilical, enfermedad extramedular (gónadas y SNC), niveles de inmunoglobulinas, remisión en médula ósea al día 15 de haber iniciado quimioterapia con esquema de inducción a la remisión. De lo anterior, la LLA se clasifica en:

*LLA de alto riesgo. (Con sobrevida a largo plazo del 60 al 79%).

*LLA de riesgo habitual. (Sobrevida a largo plazo del 73% al 87%).

Esto cobra interés, ya que los esquemas de tratamiento son muy amplios, y todos han demostrado efectividad quimioterapéutica diferente para cada una de las variantes del LLA..

La mejoría lograda en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil ha sido uno de los grandes triunfos de la oncología pediátrica moderna (6). Hace 40 años, en la era que precedió a la introducción de la quimioterapia antileucémica, 100% de los niños que padecían ALL sucumbían a la enfermedad, por lo general en un plazo de dos meses a partir del diagnóstico. En cambio, actualmente 60 a 70% de los niños recién diagnosticados pueden prever una larga supervivencia (mayor de 5 años) libre de enfermedad, y es probable que la mayoría de estos enfermos cure (7).

La evaluación y el tratamiento de los niños con LLA ha ido complicándose al aumentar la información y los conocimientos acerca de esta enfermedad. Aunque la quimioterapia de combinación sigue siendo la modalidad terapéutica principal, el hecho de haber reconocido que la LLA es un padecimiento biológicamente heterogéneo y que los niños pueden ser estratificados en diferentes grupos de riesgo indican que es conveniente tratar a los pacientes con esquemas de quimioterapia específicos (6).

La mayoría de los tratamientos de LLA pueden dividirse en diferentes fases terapéuticas: Inducción a la remisión, consolidación durante la cual se lleva a cabo el tratamiento profiláctico para el SNC, y de sostén (6).

Terapéutica de inducción a la remisión: Periodo habitual de tres a cuatro semanas. La combinación de dos fármacos VINCRISTINA Y PREDNISONA inducen una remisión en 85% de los casos, la adición de L-ASPARGINASA o de un ANTRACICLICO aumenta casi 95% y mejora la duración de la misma.

La adición de un cuarto fármaco DAUNOMICINA, señalan una mayor duración de la remisión, hasta en los pacientes de alto riesgo (11) No obstante, el empleo de un cuarto medicamento puede aumentar la incidencia de los efectos tóxicos durante la inducción y, por lo tanto, debe ser muy prudente. La mayoría de los centros especializados han reservado el uso de las combinaciones de cuatro fármacos o más para pacientes de alto riesgo.

Terapéutica de consolidación: El concepto de terapia de consolidación con administración de un periodo de quimioterapia intensificada durante un periodo relativamente corto, inmediatamente después de la inducción a la remisión , utilizando fármacos diferentes de los que fueron empleados durante la inducción y escogidos de manera teórica para reducir al mínimo el desarrollo de resistencia cruzada. (6,12).

Profilaxis al SNC: El tratamiento profiláctico del SNC presintomático es un componente de la terapéutica de la LLA. Los programas de tratamiento efectivo del SNC han disminuido la incidencia de afección a este sistema, como el sitio primario de recidiva de la leucemia de un 50% hasta un 10% a 6%

Terapéutica de mantenimiento: METOTREXATE Y 6-MERCAPTOPURINA. Fármacos de uso mas frecuente, el primero con regimenes semanales o dos veces por semana, el segundo con administración diaria, la duración óptima de esta terapia de mantenimiento todavía no está bien definida. La mayor parte de los centros especializados continúan el tratamiento durante un periodo de dos y medio a tres años. La razón para emplear tratamientos prolongados durante la remisión se basa sobre la evidencia histórica de que los pacientes que descontinúan el tratamiento a los 6 meses, o aún antes, de lograda la remisión presentaban una rápida recidiva.

Se ha observado que la adición intermitente de VINCRISTINA Y PREDNISONA al tratamiento de consolidación estándar alargaba la duración de la remisión, aunque quizá no todos los pacientes necesitan este tratamiento.(13). Con este tipo de enfoque terapéutico se logran remisiones completas libres de enfermedad superiores al 70% a los 7 años del diagnóstico. (14)

Un mayor desarrollo de la medicina hemato-oncológica y de la medicina de apoyo, que incluye nuevas generaciones de antibióticos, el establecimiento de unidades de cuidados intensivos, la aplicación de derivados sanguíneos y factores estimulantes de crecimiento celular, han contribuido aún más a mejorar el pronóstico de los niños con cáncer.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LLA es el padecimiento oncológico más frecuente en la edad pediátrica se calcula 1 caso por cada 2880 niños sanos (3). Este padecimiento puede presentarse desde el recién nacido hasta la adolescencia ; sin embargo el pico de máxima frecuencia está entre los tres y seis años de edad. Su diagnóstico y tratamiento adecuado son fundamentales en el pronóstico y curación. Los esquemas de manejo multidisciplinario y tratamiento de quimioterapia intensiva son determinantes y de ellos se han descrito un sin número. La clasificación citomorfologica (FAB), inmunofenotípica, citogenética y enzimática, determinan el riesgo del padecimiento y en consecuencia el esquema de quimioterapia que debe recibir en busca de lograr su curación.

JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

Evaluar los resultados obtenidos con el esquema terapéutico de quimioterapia BFM modificado (Berlin Frankfurt Munich) para LLA de alto riesgo. En los pacientes atendidos en H.C.N PEMEX, y en quienes por falta de disponibilidad parcial de recursos de diagnóstico, no se cuenta con la clasificación del riesgo de cada caso.

OBJETIVOS

ESPECIFICOS:

- 1.- Evaluar la utilidad del esquema BFM modificado (diseñado para LLA con pronostico desfavorable) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda sin diagnóstico de riesgo definido.
- 2.- Comparar la tolerancia biológica de este esquema con otros.

GENERALES:

- 1.- Evaluar los factores clínicos pronósticos, la morbi-mortalidad y la sobrevida

HIPOTESIS

Si el factor pronostico aislado más importante de la leucemia linfoblástica aguda en la infancia es la terapéutica efectiva, supongamos que mediante la administración de tratamientos intensivos múltiples secuenciales de quimioterapia, para pacientes con LLA de alto riesgo (BFM modificado) y compatibles con la tolerancia biológica del paciente tendremos mejor respuesta clínica.

DISEÑO METODOLÓGICO

TIPO DE ESTUDIO: Retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

UNIVERSO DE TRABAJO: Población pediátrica con diagnóstico de LLA del H.C.N. PEMEX y en control por el servicio de hematología.

MUESTRA: Seis pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de LLA y bajo tratamiento de quimioterapia BFM modificado.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

1.- Criterio de inclusión;

- a) Pacientes derechohabientes del servicio médico de PEMEX con diagnóstico de LLA.
- b) Ambos sexos.
- c) Menores de 18 años.
- d) Bajo tratamiento quimioterápico BFM modificado.

2.- Criterio de exclusión;

- a) Pacientes con diagnóstico de LLA L3.

3.- Criterios de eliminación;

- a) Pacientes que perdieron la derechohabencia durante el estudio.

VARIABLES A ESTUDIAR:

1.- Diagnóstico de leucemia: El estudio de médula ósea es la prueba diagnóstica, si en la cuenta diferencial hay más de 25% de blastos se establece el diagnóstico de leucemia.

2.- Factores pronósticos; Considerados como de alto riesgo en orden de importancia.

- * Cuenta de leucocitos mayores de 50.000 /mm³
- * Edad al diagnóstico menor de 2 años y mayor de 10.
- * Sexo masculino
- * Inmunofenotipo con linaje T y B, además de CALLA negativo
- * Hallazgos citogenéticos que incluyen traslocaciones 9 : 22 (Cromosoma filadelfia) y cualquier otra traslocación

* Citomorfología del FAB (Z2), aún cuando este factor no tiene el valor pronóstico de los anteriores, es importante en la detección inicial de la enfermedad y/o por lo menos para descartar su origen mielóide.

La clasificación de la FAB divide a las leucemias linfoblásticas en:

L1: Con linfoblastos de tamaño pequeño, escaso citoplasma y 1 nucleolo. Esta es la citomorfología más común en la infancia.

L2: Con linfoblastos de tamaño mediano, población heterogénea con citoplasma moderado o abundante y 2 o más nucleolos. Esta variedad se observa más frecuentemente en población adulta.

L3: Cuyos linfoblastos son de tamaño mediano a grande, con citoplasma inodorno con abundantes vacuolas, cromatina de aspecto áspero, con dos o más nucleolos. Esta variedad también se describe como células de Burkitt.

Al efectuar la correlación inmunológica con la clasificación del FAB, se ha llegado a la conclusión de que la más frecuente se describe como L1 de marcadores nulos, L3 es de linfocitos B y generalmente la mitad de las L2 son de linfocitos T (24).

(Tabla 1)

Tabla de factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica *

EDAD DEL PACIENTE AÑOS	CUENTA DE LEUCOCITOS ($\times 10^3 \pm 1$)			ENFERMEDAD MASIVA**	CITOMORFOLOGIA FAB		MARCADORES INMUNOLOGICOS	
	<10	10-99	>100		L1	L2-L3	Nulo (CALLA++)	Pre B-T o T-B
0-1	A	A	A	A	A	A	A	A
1-2	B	A	A	A	B	A	B	A
2-5	B	B	A	A	B	A	B	A
5-10	B	A	A	A	B	A	B	A
>10	A	A	A	A	A	A	A	A

* Depto de Oncología INP.

A= Alto riesgo.

B= Bajo riesgo.

** Enfermedad masiva: SNC, masa mediastínica, hígado y bazo por debajo de la cicatriz umbilical, testículos.

+ Antígeno común para leucemia aguda linfoblástica.

3.-Esquema de tratamiento BFM modificado (Diseñado para pacientes con pronóstico desfavorable) : The Berlin Frankfurt munster. West Germany Study Group empleo un programa de inducción y consolidación intensivo con ocho drogas seguido por un esquema de refuerzo y logró una supervivencia libre de enfermedad total del 68% a los cinco y medio años.

4.-Morbimortalidad : Demuestrando a estudio BFM 76/79. Las fase de mayor morbilidad esta representada por la fase 2(consolidación) y fase 4 (reinducción / Reconsolidación). En un 13 y 15% respectivamente. problemáticamente por la mayor miclosupresión y la mayor duración en cuanto a tiempo del tratamiento.. Encontrando mayor mortalidad en la fase 1 (Inducción a la remisión) y fase 4.

5.- Recaída de médula ósea. El sitio más frecuente de recidivas de la LLA es la médula ósea. Cuando se utiliza una quimioterapia lo suficientemente enérgica, es posible obtener segundas remisiones prolongadas en el 33% de los pacientes que sufrieron su recaída medular después de la terminación exitosa de un régimen anterior de quimioterapia. Los pacientes que recidivan es necesario un segundo régimen de tratamiento profiláctico para el SNC. Este último está indicado porque sin él, el riesgo de recidiva nerviosa es importante.

6.-Recaída al SNC: El empleo de terapéutica profiláctica para el SNC ha reducido de manera drástica la incidencia de recidivas en el SNC. Ahora esta complicación ocurre en menos del 10% de los niños con leucemia. La remisión del trastorno del SNC puede lograrse rápidamente en más de 90% de los pacientes, con la administración intratecal de quimioterapia.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron y analizaron los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA (L1-L2) de acuerdo a la clasificación citomorfológica del grupo FAB (22), bajo tratamiento de quimioterapia múltiple secuencial de mayor intensidad (BFM modificado diseñado para pacientes con pronóstico desfavorable) (23). Y en control regular por el servicio de hematología del H.C.N. Pémex, de ocho años a la fecha (julio de 1988 a diciembre de 1996). Se han incluido 7 pacientes con las siguientes características clínicas y de laboratorio al diagnóstico (ver tabla 2). Bajo previo acondicionamiento prequimioterápico de hiperhidratación-alcalinización y catéter central a larga permanencia, recibieron el esquema siguiente BFM modificado (tabla 3).

Se realizaron biometrías hemáticas completas, seriadas en las diferentes fases del tratamiento, así como estudio de médula ósea y de LCR en busca de blastos y biopsia testicular en varones en forma temprana y tardía. Se considerando remisión completa en ausencia de adenopatias, hepato-esplenomegalia, infiltración a SNC y gónadas, así como una biometría hemática y cuenta de plaquetas normales además de una médula ósea en M1 (0-5% de blastos). Remisión parcial, con M2 (5-25% de blastos) además de alteración de los parámetros clínicos y de laboratorio que hacían suponer infiltración leucémica. Se consideró recaída cuando existía más de 25% de blastos en médula ósea (M3). Definiendo como periodo libre de enfermedad; Al tiempo desde el inicio del tratamiento y/o remisión, hasta la presencia del primer efecto adverso como: Falla terapéutica para lograr una remisión, recaída y/o muerte (23).

En las fases de mayor mielosupresión no se suspendió el tratamiento, siendo de gran apoyo los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-Gr), así como los hemocomponentes por aferesis y los coqueamas antimicrobianos múltiples. Identificándose además la morbi-mortalidad en las diferentes fases de tratamiento

Se La duración total del tratamiento fue de 137 semanas en promedio.

(Tabla 2)

CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

CARACTERISTICAS		NUMERO	RELACION
EDAD:	-1.5 AÑOS	0	0
	1.5-10 AÑOS	6	6:7
	+10 AÑOS	1	1:7
SEXO:	MASCULINO	5	5:7
	FEMENINO	2	2:7
LEUCOCITOS:	-10.000/mm ³	5	5:7
	10.000-100.000/mm ³	2	2:7
	+100.000/mm ³	0	0
FLAQUETAS:	-10.000/mm ³	3	3:7
	10.000-150.000/mm ³	4	4:7
	+150.000/mm ³	0	0
HEMOGLOBINA:	-10g/dl	5	5:7
	+10g/dl	2	2:7
HEPATOMEGALIA		5	5:7
ESPLENOMEGALIA		3	3:7
LINFADENOPATIA		7	7:7
MAZA MEDIASTINICA		0	0
SINTOMAS DE SNC.		0	0
FAS	L1	1	1:7
	L2	7	6:7
	L3	0	0
PIEBRE		5	5:7
FALDEZ		6	6:7
HEMORRAGIA		6	6:7
DOLORES OSEO Y ARTICULAR		2	2:7
DOLORES ABDOMINAL		2	2:7
ANOREXIA		7	7:7
FATIGA		7	7:7
TOTAL DE PACIENTES		7	7:7

(Tabla 3)

PROTOCOLO BFM MODIFICADO

FASE 1 INDUCCION A LA REMISION	Vincristina-Idarubicina- Prednisona y L-Asparaginasa, más tres ciclos de quimioterapia intratecal con; methotrexate, citocina arabinosido e hidrocortisona (Duración promedio 4-6 semanas)
FASE 2 CONSOLIDACION	Ciclofosfamida-Citosina arabinosido-6 mercapto purina (2 pulsos de 14 días c/u), más 4 ciclos de quimioterapia intratecal triple droga.
FASE 3 MANTENIMIENTO	Methotrexate semanal y 6 mercapto purina, por 8 semanas más dos semanas de reposo y biopsia testicular en masculinos (temprana).
FASE 4 REINDUCCION/ RECONSOLIDACION	Vincristina-dexametasona-L Asparaginasa-idarubicina (4-6 semanas). Ciclofosfamida-citosina arabinosido- 6 thioguanina o 6 mercapto purina (2 semanas).
FASE 5 MANTENIMIENTO	Methotrexate semanal y 6 mercapto purina diario por 8 cursos de 12 semanas c/u. Cursos trimestrales de vincristina-Prednisona y ocasionalmente idarubicina. Ocho ciclos de QT-Intratecal triple droga. Más biopsia testicular en masculinos (Tardía)

RESULTADOS

De los 7 pacientes incluidos en este estudio 5 correspondieron al sexo masculino y 2 al femenino. El límite de edad de esta población varió de 2 años a 16 años, con una media de 5.7 años. El hallazgo clínico al momento del diagnóstico fueron muy variados como se puede observar en la tabla (1). Notando que la palidez, hemorragia, anorexia, fatiga y fiebre, así como la linfadenopatía fueron los más comunes, tal como se refiere en la literatura (17).

Como se muestra en la tabla 2, las cifras del hemograma y cuenta de plaquetas al momento del diagnóstico, solo en uno de los 7 pacientes presento una cuenta leucocitaria máxima al diagnóstico de 24.000 / mm³, dos pacientes se encontraron con leucopenia y los cuatro pacientes restantes presentaron cuentas normales de leucocitos. Tres de los siete pacientes presentaron plaquetopenia menor de 100.000 /mm³, siendo extrema en dos de ellos con plaquetas de 9.000 / mm³ con manifestaciones hemorrágicas, así mismo 4 de los 7 pacientes presentaron cuentas normales de plaquetas.

De acuerdo a los factores pronósticos de la LLA (ver tabla 1). Uno de los siete pacientes presento 2 factores de alto riesgo (Fab: L2 y edad de 16 años), cinco de los siete presento 1 factor de alto riesgo (Fab: 2) y uno de siete considerado como bajo riesgo (Fab : L1).

En la tabla 4 se muestra las fases de tratamiento que se completaron en cada paciente, así como su correlación con la morbimortalidad. De los 7 pacientes en estudio; El No.7 salió del protocolo por perder su derechohabencia (con informe verbal de permanecer en remisión completa actual). El paciente No.6 presenta dos recaídas a medula ósea en la fase V falleciendo por causas de la evolución natural de su enfermedad y sepsis. Los cinco pacientes restantes todos actualmente en remisión completa. El No.1 no recibió fase IV de tratamiento (Reinducción / Reconsolidación), por tratarse de riesgo estándar. A la fecha tiene 1 año 9 meses de suspensión electiva de tratamiento. El paciente No.2 con 2 años 9 meses de suspensión electiva, el paciente No.3 con 5 meses de suspensión electiva de tratamiento. El paciente No.4 aún se encuentra en la fase IV de tratamiento. Y el paciente No.5 presenta recaída a SNC en la fase V del tratamiento, recibiendo intensificación de quimioterapia sistémica e intratecal así como radioterapia a SNC 1800 cGy en 9 sesiones actualmente en periodo libre de enfermedad por 4 años 4 meses posterior a suspensión electiva de tratamiento se da de alta del servicio de hematología.

En la tabla 5 se muestra la morbilidad más representativa en nuestra serie en las diferentes fases de tratamiento.

(Tabla 4)

PACIENTE	EDAD años	SEXO	Hb g%	Leucos:	PLT	Fib	Fases de Tx completado.	Duración en Semanas de Tx-QT	Recídeo M:O	Recídeo SNC	Defunción	Revolución de Tx.
1	3	M	5.3	8170	147000	L1	1-2-3-5	142	-	-	-	si
2	3	M	7.2	7010	9000	L2	5	155	-	-	-	si
3	2.7	M	9.2	24000	69000	L2	5	162	-	-	-	si
4	4.7	F	9	3100	155000	L2	4	21.5	-	-	-	-
5	9	F	10.9	8000	149000	L2	5	214	-	si (1)	-	si
6	16	M	13.6	12300	9000	L2	5	129	si (2)	-	si	-
7	2	M	9	5000	130000	L2	-	-	-	-	-	-

(Tabla 5)

MORBILIDAD

PACIENTE	FASE I	FASE II	FASE III	FASE IV	FASE V
1					Neumonía
2	*Mucocitis *IVU por Klebsiella *Infección de carácter central.	*Hepatitis reactiva sec a QT.		*Pancreatitis reactiva sec a QT. *Colonización de carácter central por Staf. Aureus.	*Herpes mucocutáneo. *Absceso de muela por Staf. aureus.
3	*Cistronteritis ocular. *Candidiasis oral. *Neumonía.		*Contaminación de carácter central por Staf. epidermidis.		*Faringomigra-litis purulenta. *Neumonía por Nisseria, Sp. *Candidiasis oral.
4	*Bronco neumonía.				
5	*Artritis reactiva sec QT. *Absceso rectal.	*Neumonía de focos múltiples.		*Bronco neumonía. *Varicela. *Herpes. *Macrocéfalo.	*Inflamación a SNC. *Criptococcosis del SNC. *Colonización de carácter central por Klebsiella Pneumoniae.
6				*Neuropatía sec a QT. *Colonización de carácter central por Klebsiella Ozaeni.	*Racón a MCO en dos ocasiones. *Mucocitis. *Colitis, neutropénica. *Hepatitis. *Trombocitopenia hemorrágica. *Sepsis sec a contaminación de carácter central. *Estrabismo a multídrog. *Sepsis. *Muerte.
7	Se ignora	se ignora	Se ignora	Se ignora	Se ignora

DISCUSION

El tratamiento del niño con leucemia linfoblástica aguda, alcanza resultados favorables sobre la base de evaluación de una serie de factores que en conjunto integran el índice de riesgo, los criterios de inclusión son variables en diversos grupos cooperativos (15,16,19,20,21,22). En nuestro medio ante la disponibilidad parcial de dichos factores se decidió aplicar el sistema, por nomograma (diseñado por el grupo BFM para aplicación de la terapia modificada a pacientes con pronóstico desfavorable (23). En nuestra serie seis de siete pacientes presentaron por lo menos un criterio de alto riesgo (Fab L2). No hay duda que las características citológicas de los blastos nos brindan un factor muy importante como para ignorarse, como en toda clasificación teórica debe de existir una aplicación práctica, tal es el caso de aquellos pacientes que son de bajo riesgo pero cuyo único factor de alto riesgo puede ser la visceromegalia masiva. En tal situación, es necesario individualizar ésta y darle la prioridad que ameritan otros factores de mucho mayor valor como son la edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico y las características citológicas de la FAB. Por esta razón en nuestro paciente No 1. (FAB: L1), hubo la necesidad de modificar la terapia acorde a su riesgo.

Es necesario recordar que el tratamiento de quimioterapia, trae implícito un riesgo en el manejo de estas neoplasias. Como se ha publicado (25,26), la infección es la causa más frecuente de morbilidad en pacientes con leucemia. En nuestra serie pudimos observar que la fase I y V de tratamiento fue la que presentó mayores complicaciones infecciosas, probablemente relacionada sobre la base de dosis por unidad de tiempo. Esto difiere en la experiencia BFM 76/79 donde encuentran mayor morbilidad en la fase II y IV en un 13% y 15% respectivamente así como mayor mortalidad en la fase I y IV.

En la experiencia nacional con tratamientos convencionales (25) se observo 26% de morbilidad reversible y una mortalidad total de 39.4%.

Se estima un periodo libre de enfermedad con protocolo BFM 76/79 a un año del 71%, a los 3 años 65%, y a los 4 años del 62%, el cual es similar a otros grupos de estudio como: Steinherz y cols, reportan 69% a 4 años con esquemas New York. Clavell y cols, reportan 71% a 4 años, superando a la experiencia histórica del CCG (The Childress Cancer Study Groups), el cual el periodo libre de enfermedad no es superior al 40% (23). Observando en nuestra población que más de la mitad de los pacientes se encuentran en remisión completa libre de enfermedad, esto se aproxima a lo reportado en la experiencia internacional. Estudios nacionales como en el INP por el DR Rivera luna y cols. Refieren remisiones completas en un 60.5% con sus propios protocolos de tratamiento. 82.5% correspondieron a BR y 17.4 a AR de estos 43.4% se encuentran fuera de tratamiento quimioterápico y con límite de vigilancia de 2 meses a 30 meses con una media de 6 meses.

Consideramos que aun cuando el número de pacientes de este estudio es muy reducido, los resultados de tratamiento son comparables con cualquier otra serie. Indudablemente que al momento de publicar este trabajo el tiempo de observación es corto y por lo tanto el juicio final en cuanto a resultados se refiere tendrán que esperar un tiempo prudente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Young JL, Ries LG, Silverberg E y cols: Cáncer incidence, survival and mortality for children younger than 15 year. *Cáncer*, 1986, 58: 598.
- 2.-Young JL, Percy CL, Asire AJ (eds): *Surveillance, Epidemiology and End Results; Incidence and Mortality Data, 1973-77*. Natl Cancer Inst Monogr 57: 98-101, 1981.
- 3.-Miller RW: Persons with exceptionally high risk of leukemia. *Cáncer Res* 1967, 27:2420
- 4.-Fraumeni JF Jr y Miller RW: Epidemiology of human leukemia. Recent observations. *J Natl Cáncer Inst*, 1976, 38:593.
- 5.-Riviera LR: Leucemia aguda linfoblástica. *Anales Medicos*, 1984, 29:156.
- 6.-David G.Poplack, MD y Gregory Reaman, MD. Leucemia linfoblástica aguda en la infancia. *Clínica pediátrica de Norteamérica*. 1988, 4:977-1009.
- 7.-Poplack DG: Acute Lymphoblastic leukemia. In Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1988
- 8.-Salas-Martínez M. Neoplasias malignas en los niños. México: Editorial panamericana, 1988:3-16.
- 9.-Riviera Luna R, Martínez Avalos A. Frecuencia de neoplasias malignas en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría provenientes de la Ciudad de México y área metropolitana. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1995; 41:9-13.
- 10.-Arturo Fajardo Gutierrez, Hilda Mendoza Sánchez, cols; Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol Med Hosp Infant Mex*. Vol.53, Num:2, Febrero 1996, 57-66.
- 11.-Rihem H, Gagner H, Henze G et al: The five therapy trials ALL-BFM 1970-1986: A synopsis of results. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 6:162, 1987.
- 12.-F.Antillón, M. Jiménez, E. Crespo y L. Sierrasesúmaga. Leucemias y linfomas en la infancia. *Medicine*. 42 JUNIO 1966, 2154-2162.
- 13.-Riviera GK, Mauer AM: Controversies in the management of childhood acute lymphoblastic leukemia: Treatment intensification, SNC leukemia, and prognostic factors. *Semin hematol* 24 (1): 12-26, 1987.
- 14.-Claveli LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock BS, Cassady JR, et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1986;315:657,663.
- 15.-Néstor Mauricio Meza Rincón y Roberto Rivera luna. LEUCEMIA AGUDA. *Pediatría médica Instituto Nacional de Pediatría*. Edit: Trillas. 1996. pp. 163-164.
- 16.-Miguel Bonilla Majano, Roberto Rivera Luna. CLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS. Criterios pediátricos del Instituto nacional de Pediatría. Vol.9. Num.17. Sept 1993. pp 65,66.

- 17.-Rivera LR y Martínez GG. Leucemia aguda linfoblástica. Conceptos importantes para el pediatra. Rev Mex Ped, 1987, 54:63.
- 18.-Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y cols: French-American-British (FAB) Cooperative Group: The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia. Concordance among observers and clinical correlations. BR J Haematol, 1981, 47:553.
- 19.-George SL, Fernbach DJ, Viesti TJ y Cols: Factors influencing survival in pediatric acute leukemia: the SWCCSG experience 1958-1970. Cáncer, 1973, 32:1.542.
- 20.-Hammond D, Sather H, Nesbit M y cols: Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. Med pediatr. Oncol. 1986, 14:124.
- 21.-Sather H: Statistical evaluation of pronostic factors in ALL and treatment results. Med Pediatr Oncol, 1986, 14:158.
- 22.-Bennett, J.M., et al.: Proposals for the classification of the acute leukemias. Brit. J. Hematol., 33: 451. 1976.
- 23.-Paul S. Gaynon, M.D. W. Archie Bleyer, M.D. Modified BFM Therapy for children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia and unfavorable prognostic features. Am J. Pediatr. Hematol Oncol. Vol 10. No. 1 1988. 42-50.
- 24.-Poplack D. G.: Acute lymphoblastic leukemia and less frequently occurring leukemias in the young. Cáncer in the young, editor Levine A.S. New York, Masson Publ. Co. 1982; p.405.
- 25.-R. Rivera.Luna, Guillermo Martínez y cols. Leucemia aguda linfoblástica tipo L1 en pediatría. Rev Invest. Clín. (Méx) 36: 23-29, 1984.