

TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS*

DR. L. SÁNCHEZ MEDAL**
DR. L. DUARTE ZAPATA**

LA LEUCEMIA continúa siendo un padecimiento de evolución fatal, pues aun no se conoce ningún recurso terapéutico capaz de erradicar la enfermedad. Se cuenta, sin embargo, con medicamentos que modifican notablemente el curso del padecimiento al producir mejorías y aun remisiones completas que se han traducido por un aumento en la supervivencia de los pacientes y por la corrección de los síntomas y de las alteraciones de laboratorio.

El efecto del tratamiento sobre la supervivencia en las leucemias agudas es particularmente notable en los niños (tabla 1), y menos significativo en el caso de los adultos, debido sin duda a la baja frecuencia con que en estos últimos se logran remisiones completas (Fig. 1).

En las leucemias crónicas, el efecto de la terapéutica se manifiesta más por el bienestar que proporciona a los pacientes que por el alargamiento en la supervivencia. Más aún, se acostumbraba afirmar que ésta era igual en los enfermos no tratados que en aquellos sometidos a un tratamiento correcto, en base a los resultados de un estudio publicado por Minot hace más de 40 años.¹⁴ Esta afirmación no puede considerarse ya como exacta, pues la comparación de los casos de Minot no tratados,¹⁴ con los de series recientes de enfermos con leucemia crónica sometidos a quimio o radioterapia^{15, 26} muestran que la supervivencia de estos últimos es mayor que la de los primeros (Fig. 2). Por otra parte, si bien estas diferencias pueden parecer poco significativas, son tan aparentes los beneficios que proporciona la terapéutica en el bienestar del enfermo (tabla 2), que no se ha discutido la conveniencia de recurrir a ella en el caso de las leucemias crónicas. Por lo contrario, pacientes, familiares y médicos, con frecuencia se preguntan si debe tratarse o no a los enfermos con leucemia aguda.⁹

* Trabajo leído por su autor en la sesión del 7 de julio de 1965, como parte del Symposium que en esa fecha se presentó sobre "Leucemias".

** Departamento de Hematología, Instituto Nacional de la Nutrición.

TABLA 1
EFECTO DEL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA
DE NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA

	Casos	Supervivientes a los 12 meses
Sin tratamiento*	218	5%
Antifólicos y corticoesteroides*	154	29%
Id. Id. más 6-mercaptopurina*	52	52%
Terapéutica cíclica**	175:	50% de supervivientes a los 17.2 meses y 5.2% a los 5 años.

* Datos de Burchenal (Ref. 6).

** Datos de Zuelzer (Ref. 28).

FRECUENCIA DE REMISIONES EN NIÑOS (■)
Y ADULTOS (▨) CON LEUCEMIA AGUDA
CON ANTIFOLICOS

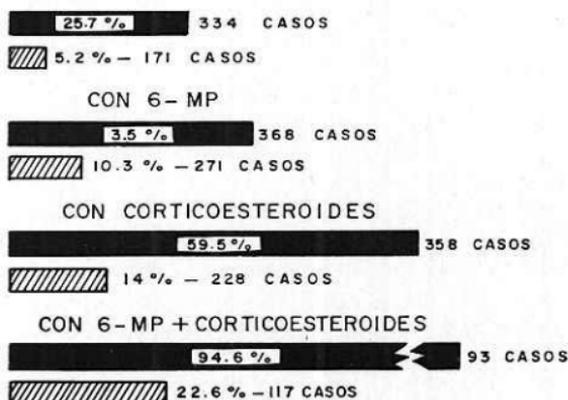


FIG. 1 Para esta figura se emplearon los siguientes datos: A) *Antifólicos* en niños: Burchenal y Farber y cols.^{5, 10} B) *Antifólicos* en adultos: Burchenal, Reynoso y cols., Sacks, Sánchez-Medal, Stickney y Wilson.^{5, 16, 18 19, 23, 25} C) 6-MP en niños: Boggs y cols. Bross.^{1, 3} D) 6-MP en adultos; Boggs y cols. Bross y Whittington y cols.^{1, 3, 24} E) *Glucocorticoides* en niños: Boggs y cols. Burchenal y Zuelzer y cols. ^{1, 7, 29} F) *Glucocorticoides* en adultos: Boggs y cols., Burchenal y Rivers y cols.^{1, 7, 17} G) *Glucocorticoides* + 6MP en niños: Zuelzer y cols.²⁹ H) *Glucocorticoides* + 6-MP en adultos: Working Party y Berenau y cols.^{27 30}

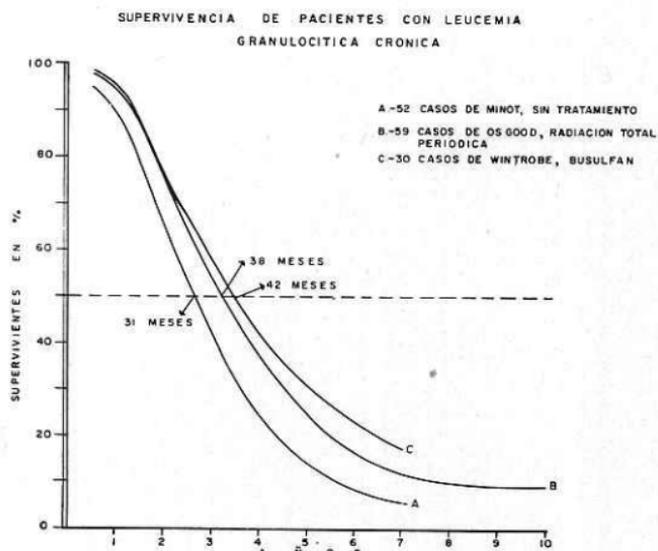


FIG. 2. Datos tomados de Minot,¹⁴ Osgood y cols.¹⁵ y Wintrobe.⁶²

TABLA 2

PROPORCION DE VIDA NORMAL DURANTE EL PERIODO
COMPRENDIDO ENTRE EL DIAGNOSTICO Y LA MUERTE,
EN PACIENTES CON LEUCEMIA
GRANULOCITICA CRONICA

Sin tratamiento	(52 casos)	5.8%
Con raditerapia	(78 casos)	76.1%
	(Tomado de Minot, Ref. 14).	

Para apreciar los progresos realizados en la terapéutica de la leucemia puede ser útil comparar el número de medicamentos antileucémicos que se conocen ahora con los usados hace 15 a 20 años. Durante la primera mitad del presente siglo la terapéutica antileucémica estuvo reducida a radioterapia y arsénico en forma de licor de Fowler;²⁰ actualmente, en cambio, se emplean cuando menos 26 medicamentos, los cuales, en base a su mecanismo de acción, pueden agruparse en alquilantes, antimetabolitos, antimitóticos y misceláneos (tabla 3).

TABLA 3
SUBSTANCIAS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS

Alquilantes

Nitrógeno de mostaza.
Trietilenos: Tem, Tapa, Thio Tapa.
Nitromin.
Clorambucil (Leukeran).
Ciclofosfamida (Endoxan).
Busulfán (Mylerán).
Iminoquinona (Trenimón).
Melfalán (Alkerán).
Dimesilmanitol (Manitol-Mylerán).
Bromopiperazina (A-8103)

Antimetabolitos

Antagonistas del fólico: ametofterina (Metotrexato).
Análogos de las purinas: 6-mercaptopurina
(Purinethol) y azatioprina (Imurán).
Análogos de la glutamina: azaserina.
Análogos de la pirimidina: 5-fluorouracilo,
5-fluorodeoxiuridina y norleucina.

Antimitóticos

Derivados de la colchicina: colcemide.
Vinblastina (Velbe).
Vincristina.

Misceláneos

Arsénico.
Corticoesteroides.
Uretano.
Metil-GAG.
Dibromo-manitol.
Metilhidrazina (Natulan).

TABLA 4
DISTRIBUCION DE LOS MEDICAMENTOS DE ACUERDO CON LA VARIEDAD
DE LEUCEMIA

LEUCEMIAS AGUDAS

Antimetabolitos: todos, pero especialmente ametofterina y 6-mercaptopurina.

Alquilantes: ciclofosfamida, iminoquinona.

Antimitóticos: vincristina, vinblastina (L. monoblástica).

Misceláneos: córticoesteroides, metil GAG (L. mieloblástica).

LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA

Alquilantes: todos, pero especialmente trietilenos, busulfán e iminoquinona.

Antimetabolitos: 6-mercaptopurina.

Antimitóticos: colcemide.

Misceláneos: arsénico, uretano, dibromo-manitol y metilhidrazina.

LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA

Alquilantes: trietilenos y clorambucil.

Desde el punto de vista de su efecto terapéutico estos medicamentos pueden dividirse según el tipo de leucemia en que son particularmente útiles (tabla 4).

Lo limitado del tiempo permitido para esta exposición impide tratar las normas terapéuticas específicas para las diferentes variedades de leucemias, las que, por otra parte, pueden fácilmente ser consultadas en trabajos de fácil acceso,^{7, 21, 26} y sólo se harán algunas consideraciones sobre el manejo de los pacientes con leucemia aguda.

A este respecto se cuenta con normas generales en vigor desde hace varios años y que pueden resumirse de la siguiente manera:

1. La irradiación está contraindicada como tratamiento general. Como excepción a este punto, debe señalarse el empleo de la irradiación a dosis letales o subletales seguida de trasplante de médula ósea. Este método, complicado e impresionante, no ha dado los resultados que se esperaban y aún los autores más optimistas consideran que debe recurrirse a ella "sólo en la fase evolutiva y muy avanzada de la enfermedad y cuando ésta sea resistente a todas las otras medidas terapéuticas".¹³ En otras palabras, debe usársele como recurso extremo.

2. Los antifólicos y las antipurinas producen remisiones duraderas, pero el efecto de estos antimetabolitos tarda 3 semanas o más en iniciarse.²¹

3. Los esteroides suprarrenales actúan más pronto que los otros agentes terapéuticos, razón por la cual debe preferírseles cuando la sintomatología sea intensa o el proceso evolucione con gran rapidez. Por otra parte, debe recordarse que las remisiones producidas con estas hormonas son muy breves.²¹

4. En el enfermo adulto debe preferirse la 6-mercaptopurina sobre el antifólico, porque es excepcional que éste tenga alguna acción en aquél.^{16, 17, 21, 24}

5. No hay resistencia cruzada entre los tres diferentes tipos de agentes terapéuticos. Un paciente puede ser sensible a uno, o dos, o a los tres.²⁹ Igualmente no hay resistencia cruzada entre los 3 antileucémicos citados y la vincristina.²²

En el panorama actual de la leucemia aguda existen dos puntos de particular interés. El primero lo constituye la duda de si se ha llegado a curar algún caso. Hasta hace años se aceptaba que los casos raros de leucemia aguda que habían curado en realidad correspondían a diagnósticos erróneos. En la actualidad se sabe de varios pacientes que han permanecido en remisión completa por 5 a 13 años, en quienes no parece caber la duda⁸ sobre la exactitud del diagnóstico.

El otro punto de particular interés lo constituye si el empleo simultáneo o cíclico de diversos medicamentos antileucémicos es capaz de mejorar los resultados. Existen varios hechos experimentales^{2, 12} y clínicos que apoyan tal presunción. Por falta de tiempo sólo se mencionarán algunos de los segundos.

¹⁹ La frecuencia de remisiones completas que se logran con el empleo simultáneo de un antimetabolito y córticoesteroides es superior a la lograda con alguno de dichos agentes aislados.^{10, 29}

2º Aparentemente, el uso simultáneo de 3 o más agentes antileucémicos produce mejores resultados que el uso aislado de aquéllos. En 1956, al analizar nuestra experiencia sobre este problema¹⁶ señalamos que los mejores resultados se habían obtenido en el grupo de pacientes tratados simultáneamente con córticoesteroides, busulfán y 6-mercaptopurina. En los años siguientes un lote de pacientes fue tratado con 3 o más medicamentos simultáneamente, habiéndose observado un aumento en la frecuencia de las remisiones y en la duración de la supervivencia (Fig. 3). Recientemente, un grupo de investigadores norteamericanos ha dado a

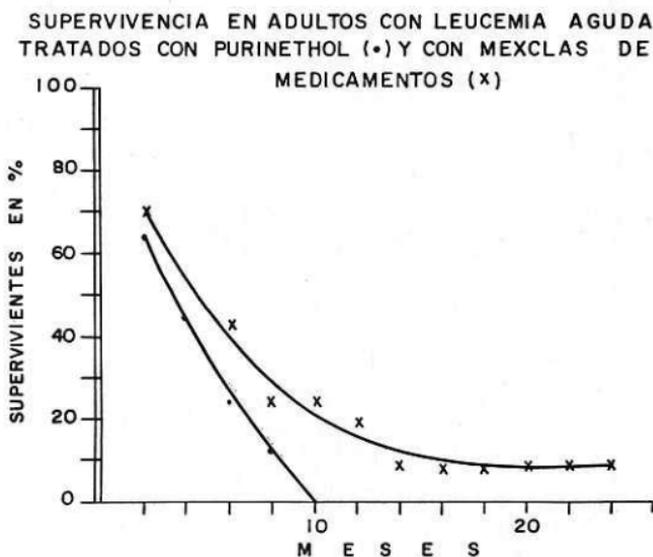


FIG. 3. Curvas basadas en datos personales no publicados.

conocer sus resultados con la mezcla denominada por ellos VAMP, nombre derivado de las iniciales de los 4 medicamentos que han empleado simultáneamente: vincristina, ametopterina, mercaptopurina y prednisona,¹¹ con la cual han observado aumento significativo en la frecuencia de remisiones en adultos.

3º El uso cíclico de diversos medicamentos en niños en remisión ha aumentado su supervivencia. Hasta la fecha sólo dos grupos de investigadores, encabezados por Brubaker⁴ y por Zuelzer²⁸ han dado a conocer sus resultados con tal sistema terapéutico y es significativo el que, a pesar de lo reducido del número de casos así tratados, varios de ellos formen parte del grupo de enfermos conocidos vivos y en remisión más de 5 años después de diagnosticada la enfermedad. A

principios de 1961, casi tres años antes de que se publicara algo sobre el particular, iniciamos un sistema parecido. De los 4 casos tratados, tres están en remisión completa sostenida por 1, 3.3 y 4.1 años; en otro el tratamiento no pudo ser llevado a cabo satisfactoriamente por razones extramédicas. (Fig. 4).

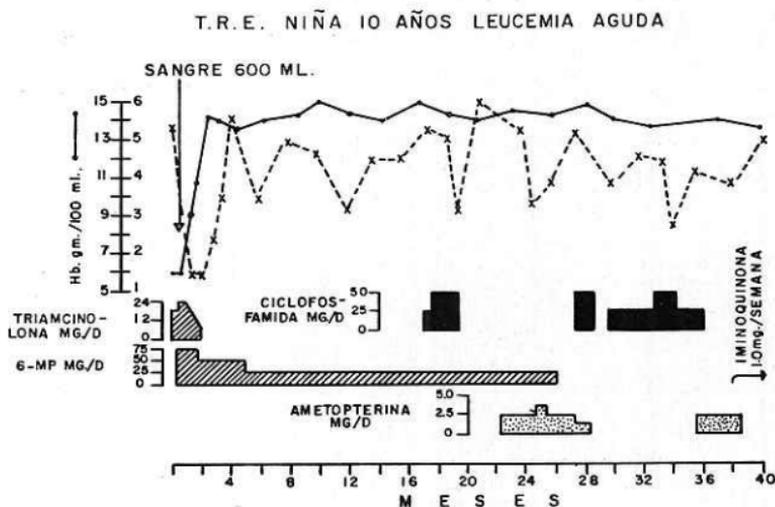


FIG. 4. Efecto del tratamiento "cíclico" en una niña con leucemia aguda.

Las dudas antes planteadas seguramente serán aclaradas en un futuro próximo. Es de esperarse que en la solución de estas incógnitas los mexicanos interesados en el problema participemos activamente y con entusiasmo, y no adoptemos la actitud pasiva de sólo esperar a que investigadores de otros países nos indiquen cuál es la verdad y cuál es el mejor camino a seguir en el tratamiento de los enfermos con leucemia aguda.

REFERENCIAS

1. Boggs, D. R., Wintrobe, M. M. y Cartwright, G. E. *The acute leukemias* Medicine 41: 163, 1962.
2. Brockman, R. W. *Mechanisms of resistance to metabolite analogue with anticancer activity.* Clin. Pharmacol & Therap. 2: 273, 1961.
3. Bross, I. D. J. *Statistical analysis of clinical results from 6-mercaptopurine.* Ann N. Y. Ac. Sci. 60: 369, 1954.
4. Brubaker, C. A., Wheeler, H. E., Sonley, M., Hyman, C. B., Williams, K. O. y Mammond, D. *Cyclic chemotherapy for acute leukemia in children.* (Abs.) Blood 22: 820, 1963.

5. Burchenal, J. H. *Proc. second conference on folic acid antagonist in leukemia treatment*, Blood 7: 115, 1952.
6. Burchenal, J. H., Karnolsky, D. A., Murphy, M. L. y cols. *Clinical evaluation of 6-mercaptopurine in the treatment of leukemia*. Am. J. Med. Sc. 228: 371, 1954.
7. Burchenal, J. H. *The treatment of leukemia*. Bull. N. Y. Ac. Med. 30: 429, 1954.
8. Burchenal, J. H. *Long-term remissions in acute leukemia*. En: *Chemotherapy of Cancer*. Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1964, Pág. 259.
9. Dameshek, W. *Ib ib. ref. 5*, Blood 7: 117, 1952.
10. Farber, S., Apleton, R., Downing, V., Feriozi, D. Heald, F., King, J., Sánchez-Medal, L. & Toch R. *Proc. second conference on folic acid antagonists in leukemia treatment*, Blood 7: 107, 1952.
11. Frei, E. III. *Cremotherapy of acute leukemia*. CA, 14: 252, 1964.
12. Goldin, A. Mantel, N. *The employment of combinations of drugs in the chemotherapy neoplasia. A review*. Cancer Res., 17: 635, 1957.
13. Mahté, G., Amiel, J. L., Schwarzenberg, L. Cattan, A. and Schneider, M. *The treatment of acute leukemia*. En: *Chemotherapy of Cancer*. Elsevier. Pub. Co., Amsterdam, 1964, Pág. 99.
14. Minot, G. R., Buckman, T. E. & Isaacs, R. *Chronic myelogenous leukemia*. J.A.M.A. 82: 1489, 1924.
15. Osgood, E. E., Seaman, A. J. & Koler, R. D. *Natural history and course of leukemias*. *Proc. Third National Cancer Conference* J. B. Lippincott Co. 1957, Pág. 366.
16. Reynoso, E., Sánchez Medal, L. y Rosillo, J. *Leucemias agudas. Resultados del tratamiento*. Reunión Conmemorativa X Aniversario de la Fundación del Hospital de Enfermedades de la Nutrición, 1956.
17. Rivers, S. L., Whittington, R. M., Gendel, B. R. & Patno, M. E. 123456 , *the adult male. II Natural history* Cáncer 1. 249, 1963.
18. Sacks, M. S. *Ib. ib. Ref. 5*, Blood 7: 127, 1952.
19. Sánchez-Medal, L. *Observaciones personales no publicadas*.
20. Sánchez-Medal, L. *La quimioterapia en los padecimientos hematológicos malignos*. Gaceta Méd. Méx. 83: 443, 1953.
21. Sánchez-Medal, L. *La quimioterapia en los padecimientos hematológicos malignos*. Prensa Méd. Méx. 23: 373, 1958.
22. Silva y Sosa, M. Aguirre, A. *Tratamiento de la leucemia aguda con vincristina*. Bol. Med. Hops. Inf. México, 22: 169, 1965.
23. Stickney, M. *Ib. ib. ref. 5*, Blood 7: 114, 1952.
24. Whittington, R. M., Rivers, S. L. Doyle, R. T. y Kodlin, D. *Acute leukemia in the adult male. I. Comparative effect of 6-mercaptopurine and 6-chloropurine*. Cancer 16: 244, 1963.
26. Wintrobe, M. M. *Clinical Hematology*. Lea & Febiger, Filadelfia, 1961, Pág. 986.
27. "Working Party". *Treatment of acute leukemia in adults: comparison of steroid therapy at high and low dosage in conjunction with 6-mercaptopurine*. Brit. M. J. 1: 7, 1963.
28. Zuelzer, W. W. *Implications of long-term survival in acute stem cell leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy*. Blood 24: 477, 1964.
29. Zuelzer, W. W. & Platz, G. *Acute childhood leukemias: a ten year study*. Am. J. Dic. Child. 100: 886, 1960.
30. Berceanu, S. Geib, R., Grozea, P. & cols. *Present day problems in chemotherapy and hormone therapy of malignant blood diseases*. Leuk. Abst. 13: 31 (abst. N° 261), 1961.