Quimioterapia combinada: prednisona, arabinósido de citosina y vincristina en el tratamiento de la leucemia aguda no linfoblástica del adulto

AGUSTÍN AVILÉS-MIRANDA,*
LUIS M. MONROY-AREILLANO,*
GUILLERMO CONTE-LANZA,*
MANUEL R. MORALES-POLANCO* Y
JAVIER PIZZUTO-CHÁVEZ*‡

Se presenta la experiencia de 38 pacientes adultos con leucemia aguda no linfoblástica, tratados con el esquema de quimioterapia combinada PAV (prednisona, arabinósido de citosina y vincristina). La respuesta obtenida fue de 65 por ciento, similar a la de otros tratamientos más agresivos, pero con una duración de la remisión completa más prolongada 18.3 meses como promedio. Por las pocas complicaciones observadas, no fue necesario emplear medios de sostén complejos y poco accesibles en nuestro medio, requeridos por otros tratamientos. Se logró prevenir la infiltración leucémica del sistema nervioso central. PAV puede ser el tratamiento de elección en pacientes mayores de 50 años de edad y medios hospitalarios que disponen de pocos recursos.

Hasta ahora, el principal objetivo del tratamiento de la leucemia aguda del adulto es lograr remisión de la enfermedad, la cual se define comúnmente como la ausencia o reducción significativa en el número total de blastos, en presencia de una médula ósea con función adecuada.[1] Esto, que es frecuente de lograr en la leucemia aguda linfoblástica (LAL), principalmente en el niño, es difícil de conseguir en otro tipo de leucemia aguda.

El uso de droga única en el tratamiento de la leucemia aguda no linfoblástica (LAnoL) es ineficaz, ya que así sólo se han obtenido buenas respuestas en 3 a 15 por ciento de los casos tratados, con una sobrevida corta de sólo tres meses como promedio.[1]

El arabinósido de citosina (Ara-C), es un análogo de la pirimidina que inhibe la síntesis de ADN por inhibición competitiva de la ADN polimerasa; representa uno de los mayores avances en el tratamiento de la leucemia aguda. Usado en forma de droga única, se obtiene respuesta favorable en 25 por ciento de los pacientes con LAnoL.[2] Por tal motivo, se le ha utilizado en combinaciones con otros citotóxicos, con los que se ha logrado incrementar el número de buenas respuestas. Sin embargo, por su efecto mielotóxico, que aumenta con el uso de estas combinaciones, también se ha presentado un mayor número de complicaciones.[3-6]

Por tal motivo se formuló una combinación de Ara-C con dos medicamentos no mielotóxicos como la vincristina y la prednisona, que usados en forma aislada, no son útiles en el tratamiento de la LAnoL. De esta manera, se pueden emplear dosis máximas de Ara-C y se prueba un posible efecto sinérgico, que pueda mejorar su efecto terapéutico.

La experiencia obtenida con el empleo de esta combinación, a la que se denomina PAV, es el motivo de la presente comunicación.

* Servicio de Hematología. Hospital General, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.
‡ Académico numerario.

Cuadro 1. Variedad morfológica encontrada en 38 adultos con leucemia aguda no linfoblástica.

Tipo morfológico	Núm. pacientes
Mielomonocítica	20
Mieloblástica	13
Monocítica	3
Promielocítica	2

Material y métodos

De marzo de 1975 a noviembre de 1978 se diagnosticaron en el Hospital General del Centro Médico Nacional, 52 casos de LAnoL. Catorce de ellos no pudieron valorarse por las siguientes razones: diez murieron antes de recibir quimioterapia (seis por infección, dos por hemorragia y dos por una combinación de ambos factores); tres abandonaron el tratamiento pasado el primer ciclo y uno lo rehusó.

De los 38 casos valorables, 20 fueron del sexo femenino y 18 del masculino, con edad promedio de 33.4 años (de 16 a 70 años). En todos los casos el diagnóstico morfológico de leucemia aguda se efectuó en frotis y biopsia de médula ósea, en los que se realizaron tinciones histoquímicas (peroxidasa, Sudán negro y PAS). La observación e interpretación de los estudios se hizo por dos personas como mínimo. Las variedades celulares encontradas aparecen en el cuadro 1. Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento con quimioterapia.

En 26 casos se determinó la muramidasa sérica, encontrándosela elevada en 23 y normal en los tres restantes. Los niveles más altos se encontraron en dos pacientes con leucemia mielomonocítica (234 y 210 microgramos/ml. respectivamente, siendo el valor normal menor de 13 microgramos/ml.).

Tres pacientes, dos con leucemia promielocítica y uno con leucemia mieloblástica aguda, sufrían coagulación intravascular diseminada (CID) en el momento del diagnóstico. En 16 pacientes se encontraron otras enfermedades, pero en ninguno de los casos fue necesario modificar el esquema de tratamiento, ni estos padecimientos influyeron en la respuesta o en la sobrevida (cuadro 2).

El programa terapéutico empleado en la inducción de remisión fue: prednisona: 60 mg/m.^{2} de superficie corporal (sc) por vía bucal diariamente durante cinco días; arabinósido de citosina, 150 mg./m.^{2} de sc por día, divididos en tres dosis, administradas por vía endovenosa, también por cinco días; vincristina, 1.4 mg./m.^{2} de sc, el primer día de cada ciclo, por vía endovenosa, con dosis máxima de 2 mg.

Después de cada ciclo de tratamiento se dejaban diez días de descanso sin medicación citotóxica y después se repetía otro ciclo en forma idéntica. Si

Cuadro 2. Enfermedades intercurrentes en 38 adultos con diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica.

Padecimiento	Núm. pacientes
Diabetes mellitus	8
Hipertensión arterial sistémica	3
Bronquitis crónica	3
Artritis reumatoide	1
Bocio eutiroideo	1

en los ciclos subsiguientes se encontraba leucopenia, se disminuía la dosis de Ara-C a 100 mg./m.^{2} sc por día; si por el contrario se detectaba mayor actividad leucémica, la dosis se incrementaba a 200 mg./m.^{2} sc por día.

Se consideraba que había habido fracaso cuando después de tres ciclos de tratamiento persistía o había aumentado la actividad leucémica. Después de seis ciclos de dicho tratamiento, se efectuaba la evaluación completa del paciente, para clasificar su respuesta como sigue:

Remisión completa (RC): paciente asintomático, asignológico, con hemoglobina superior a 12 g./dl. (sin transfusión reciente); más de 2 500 granulocitos por mm^3; plaquetas por arriba de 100 000/mm.^{3} y médula ósea normocelular o hipocelular mínima, pero con menos de 5 por ciento de blastos.

Remisión parcial (RP): los mismos datos clínicos y en sangre periférica que el grupo anterior, pero con proporción de blastos en médula ósea mayor de 6 y menor de 25 por ciento.

Fracaso: manifestaciones clínicas o en sangre periférica, de actividad leucémica, o bien médula ósea con más de 26 por ciento de blastos.

Todos los pacientes recibieron transfusión de paquete globular o de plasma rico en plaquetas en caso de hemorragia, profilaxis de candidosis con nistatina por vía bucal;[7] hidratación parenteral; alopurinol en dosis de 300 mg. por día; bicarbonato de sodio a razón de 3 g. por día. En caso de infección o fiebre, se administraban antimicrobianos, siendo los más usados una combinación de gentamicina, carbenicilina y cefalotina. Los tres casos con CID se trataron además con heparina, de acuerdo con criterios previos.[8]

Cuando se obtenía una remisión completa, se instalaba el tratamiento de sostén, ya referido con anterioridad.[9] Además, cada dos meses, los pacientes eran sometidos a ciclos de consolidación con el mismo esquema utilizado en la inducción de remisión, si el examen de la médula ósea demostraba que continuaban en remisión. En todos los pacientes con RC se practicó profilaxis de infiltración leucémica al sistema nervioso central mediante la aplicación intrate-

Cuadro 3. Resultados del tratamiento con prednisona, arabinosido de citosina y vincristina en 38 adultos con leucemia aguda no linfoblástica.

Respuesta	Casos estudiados Núm.	%
Remisión completa	22	58
Remisión parcial	2	5
Fracaso	14	37

cal de metotrexate (12.5 mg./m.^{2} de sc) e hidrocortisona (100 mg.) cada dos meses, durante el tiempo que durara la RC, siempre y cuando los datos clínicos o el examen de líquido cefalorraquídeo no demostraran que existiera leucemia meníngea.

Resultados

En los pacientes así tratados, se obtuvo RC en 22, RP en dos y fracaso en los catorce restantes (cuadro 3). Es decir, el total de respuestas favorables fue de 63 por ciento, con una duración de la remisión de 3 a 41 meses (promedio de 16.3 meses). La sobrevida total de los 38 pacientes fue de 2 a 43 meses, con promedio de 12.6 meses. Sin embargo, si se analiza la sobrevida según el tipo de respuesta, se observa que los pacientes con RC tuvieron una sobrevida promedio de 18.3 meses, cifra significativamente mayor (P menor de 0.01) al de los 14 pacientes que no respondieron, cuya sobrevida promedio fue sólo de 3.2 meses.

En el momento actual están vivos cuatro pacientes, tres en RC con sobrevida de 7, 13 y 29 meses; el otro, si bien sufrió una recaída de su LAnoL, respondió a otros esquemas terapéuticos y tiene una sobrevida total actual de 28 meses. Se dice que en pacientes de edad superior a 50 años, la respuesta al tratamiento antileucémico es mala.[10] Sin embargo, los presentes resultados no confirman esta aseveración, ya que de los ocho pacientes de edad mayor a 50 años, seis (75%) mostraron remisión completa, aunque con sobrevida de las más cortas dentro del grupo que respondió: 7.1 meses como promedio (cuadro 4).

Se presentaron diversas complicaciones atribuibles al tratamiento. Así, se registró neutropenia en 22 pacientes, que en ocho fue grave, con neutrófilos totales de menos de 500/mm^3. En 15 pacientes ocurrieron 19 episodios infecciosos, pero con respuesta adecuada a los esquemas antimicrobianos utilizados y coincidiendo con la elevación de los granulocitos en sangre periférica. Diez pacientes mostraron trombocitopenia, que en tres fue grave (plaquetas de menos de 20 000/mm.^{3}); todos fueron tratados con plasma rico en plaquetas, con buena respuesta. En nueve

Cuadro 4. Resultados del tratamiento, según la edad, de 38 adultos con leucemia aguda no linfoblástica.

Edad (años)	Núm. casos	Remisión completa	Remisión parcial	Fracaso
Menor de 20	5	2	1	2
21 a 30	7	4	1	2
31 a 40	9	5	0	4
41 a 50	9	5	0	4
Mayor de 50	8	6	0	2
Totales	38	22	2	14

pacientes, seis de ellos mayores de 50 años, se encontraron diversos grados de neurotoxicidad, atribuible a la vincristina, por lo que fue necesario disminuir las dosis subsiguientes y suspender el medicamento en tres. Cuatro pacientes presentaron fiebre durante la aplicación de la quimioterapia, sin evidencia de procesos infecciosos ni de otra causa, tales como necrosis o transfusión de elementos sanguíneos, por lo cual se la atribuyó a la administración de Ara-C.[3] No se observaron complicaciones atribuibles a los medicamentos usados en la profilaxis de infiltración leucémica al sistema nervioso central. De los 22 pacientes que tuvieron RC, tres continúan en el mismo estado, pero los 19 restantes recayeron con leucemia, en lapsos variables. En todos los casos se intentó la reinducción con el mismo esquema referido, pero sólo se logró buena respuesta en dos casos, y esta fue de muy corta duración. En tres de los 17 restantes se obtuvo respuesta favorable con otros esquemas de tratamiento y en 14, fracasaron todos los intentos terapéuticos. Los dos pacientes con RP tuvieron una sobrevida de 6.7 meses, con fracaso de otras formas de tratamiento.

De los 24 pacientes que respondieron satisfactoriamente, han muerto 20; dos de ellos fallecieron en su domicilio, por lo que no fue posible averiguar la causa de la muerte. En el cuadro 5 se informa la causa directa de la muerte de los 18 restantes, así como la de los 14 pacientes que no respondieron; no se encontraron diferencias significativas, entre ambos grupos, lo cual ya ha sido informado en la literatura.[11,12]

En ninguno de los 38 pacientes se presentaron manifestaciones clínicas ni de laboratorio, de infiltración leucémica al sistema nervioso central, ni se la encontró en los 23 pacientes en que se efectuó estudio necrópisco. No se observó relación entre la morfología, la cuenta inicial de leucocitos, la determinación de muramidasa sérica y la respuesta al tratamiento.

Cuadro 5. Causas de muerte en 34 pacientes con leucemia aguda no linfoblástica, en relación con la respuesta al tratamiento.

Causa de muerte	Respuesta	No respuesta
Infección	9	5
Infección más hemorragia	4	2
Hemorragia	2	1
Actividad leucémica	3	4
Desconocida (*)	2	2

(*)Fallecieron en su domicilio.

Comentarios

Es indudable que en el tratamiento de la leucemia aguda del adulto, los mayores avances se han logrado en LAL, pues se obtiene buena respuesta hasta en 75 por ciento de los casos.[9] Sin embargo, en LAnoL los resultados no son tan satisfactorios, ya que al utilizarse una sola droga, la respuesta sólo ocurre en 10 por ciento de los casos, con sobrevidas menores de seis meses.[1,12]

Con el mejor conocimiento del ciclo celular y de la acción selectiva de los diversos fármacos antileucémicos en el mismo, se llegó al empleo de la quimioterapia combinada. Uno de los primeros programas terapéuticos empleados fue el denominado POMP (prednisona, vincristina, aminopterina y mercaptopurina), con el que aumentó el número de respuestas en LAnoL del adulto hasta 53 por ciento, con sobrevida promedio de nueve meses.[13] Tal fue también la experiencia de los autores con otro esquema, denominado COPAM (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, aminopterina y mercaptopurina), con el que se obtuvo 87 por ciento de respuestas favorables. Sin embargo, cuando dichas respuestas se analizaron en términos de la estirpe histológica de la leucemia, resultó que en LAnoL la respuesta fue de 50 por ciento, con promedio de sobrevida de 7.5 meses.[14]

Con el advenimiento del Ara-C, se logró un gran avance en el tratamiento de la LAnoL, ya que usándolo como droga única, ha dado lugar hasta a 20 por ciento de RC y en combinaciones con otros medicamentos, la respuesta aumenta hasta 77 por ciento[5,6,13,15-22] (cuadro 6). Sin embargo, el empleo de tales combinaciones, con la finalidad de llevar al paciente a la aplasia medular y luego esperar la recuperación de la médula ósea sin infiltración leucémica, requiere un tratamiento de sostén muy complejo

Cuadro 6. Resultados obtenidos con la quimioterapia combinada en el tratamiento de la leucemia aguda no linfoblástica del adulto.

	Tratamiento	Núm. pacientes	Remisión completa %	Remisión completa Duración (meses)
Whiqtecar y col.[3]	C.O.A.P.	66	70	11
Rodríguez y col.[13]	P.O.M.P.	89	53	10
Medical Research Council[10]	Ara-C, 6MP, PDN L-Asa, D, 6TG	205	44	11
Staven y Gjendal[17]	D, Ara-C, 6TG	60	60	15
Yates y col.[18]	D, Ara-C	13	70	7
Clarkson y col.[16]	L-5*	52	70	13
Freireich y col.[15]	D, Ara-C, VCR, PDN	59	70	14
Bodey y col.[5]	Ara-C	272	50	**
McCredie y col.[22]	Ara-C, VCR, PDN, D	25	65	**
Preisser y col.[20]	ADR, Ara-C	14	77	**
Gale y Cline[4]	Ara-C, D, 6TG	18	75	14
Coltman y col.[21]	Ara-C, VCR, PDN	46	53	13
Presente trabajo	Ara-C, VCR, PDN	38	58	18
Total		1 030	60	

* Esquema de tratamiento con 12 medicamentos usados en forma secuencial.

** No mencionado.

Ara-C: arabinósido de citosina; 6MP: 6-mercaptopurina; PDN: prednisona; L-Asa: L-asparaginasa; D: daunorubicina; 6TG: 6-tioguanina; VCR: vincristina; ADR: adriamicina.

y poco accesible en nuestro medio, consistente en el empleo de transfusiones de granulocitos y de plaquetas y el uso de cuartos de aislamiento con flujo laminar y en ocasiones, islas de vida. A pesar de lo anterior, los índices de morbilidad y mortalidad en los casos así tratados persisten muy elevados, por complicaciones secundarias al tratamiento.[23]

La respuesta obtenida en la LAnoL con la combinación de medicamentos (PAV) usada en esta serie, si bien es inferior a la informada con otros esquemas (cuadro 6), puede ser comparable o superior en algunos casos, si se toma en cuenta que el PAV se puede administrar en medios en los que no se dispone del tratamiento de sostén ya mencionado, ya que por su moderada agresividad da lugar a pocas complicaciones.

Con base en lo anterior es posible suponer que la prolongado de la sobrevida de los pacientes en RC tratados con PAV, se debió probablemente al menor número y menos gravedad de las complicaciones, que siempre fueron tratables y que nunca pusieron en peligro la vida de los pacientes. Además, los días de hospitalización requeridos para inducir la remisión en los 38 pacientes tratados con PAV fueron menores (43 días como promedio) que los informados con esquemas de quimioterapia combinada más agresivos (50 a 70 días).[1] Por otra parte, la calidad de la sobrevida fue excelente, ya que permitió al paciente llevar una vida casi normal. A mayor abundamiento, los enfermos más beneficiados con el empleo del PAV fueron los ocho pacientes con edad mayor de 50 años, pues se logró RC en 75 por ciento de ellos. Esto contrasta con lo informado en la literatura en enfermos de esa edad, en quienes la respuesta (15%) y la tolerancia al tratamiento han sido consideradas como muy poco favorables.[10] Por lo anterior, el uso del PAV podría ser el ideal en pacientes mayores de 50 años.

Es de hacer notar que por mucho tiempo, la infiltración leucémica al sistema nervioso central en enfermos con LAnoL fue considerada como rara, probablemente porque el paciente fallecía antes de desarrollar esta complicación. Con la prolongación de la sobrevida, esta complicación empieza a ser observada con más frecuencia.[24] Por lo tanto, su prevención empieza a ser considerada como parte fundamental del tratamiento inicial en LAnoL.[1,12,23,24] Los resultados comunicados en este trabajo lo confirman, ya que los 38 pacientes recibieron medicación profiláctica y en ninguno de ellos se pudo demostrar infiltración, ni por estudios clínicos ni de laboratorio, como tampoco en ninguno de los 23 casos en los que se practicó la autopsia. Por todo lo anterior y con base en estos resultados, se puede concluir que el PAV puede ser el tratamiento de elección de LAnoL en sitios donde no se cuente con tratamiento de sostén complejo, y en aquellos pacientes mayores de 50 años de edad, en quienes es muy bien tolerado y se obtienen resultados excelentes; y que la profilaxis de la infiltración leucémica al sistema nervioso central debe ser considerada como parte fundamental en el tratamiento de la LAnoL en el adulto.

REFERENCIAS

1. Gale., R. P.: *Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia.* New Engl. J. Med. *300:* 1189, 1979.
2. Ellison, R. R.; Holland, F. J. y Weil, M.: *Arabinosylcytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults.* Blood *32:* 507, 1968.
3. Whitecar, J. P.; Bodey, G. P. y McCredie, K. B.: *Cyclophosphamide, vincristine, arabinosylcytosine and prednisone (COAP) combination chemotherapy for adult acute lukemia.* Cancer Chemot. Rep. *56:* 543, 1972.
4. Gale, R. P. y Cline, M. L.: *High remission induction rate in acute myeloid leukemia.* Lancet *1:* 497, 1977.
5. Bodey, G. P.; Coltman, C. A.; Hewlett, J. S. y Freireich, E. J.: *Progress in the treatment of adults with acute leukemia.* Arch. Inter. Med. *136:* 1383, 1976.
6. Wienick, P. H.: *Advances in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia.* Arch. Inter. Med. *136:* 1399, 1976.
7. Pizzuto, J.; Conte, G.; Ambríz, R.; Avilés, A. y Morales, M. R.: *Nystatin prophylaxis in leukemia and lymphoma.* New Engl. J. Med. *298:* 279, 1977.
8. Pizzuto, J.; Méndez, S. C.; Reyna, M. P.; Morales, M. R. P.; Avilés, A. M.; Zavala, B. y Gaos, C.: *Thrombin time dilution test: A simple method for the control of heparin therapy.* Thrombos. Haemost. (Stuttgart) *42:* 1276, 1979.
9. Avilés, M. A.; Aarón, W. A.; Conte, G. L.; Morales, M. P.; Ambríz, R. A. y Pizzuto, J.; *Medicamentos poco mielodepresores en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica del adulto.* Gac. Méd. Méx. *114:* 35, 1978.
10. Medical Research Council: *Treatment of acute myeloid leukaemia with daunorubicin, cytosinarabinoside, mercaptopurine, L-aspariginase and thioguanine; results of treatment with five multiple drug schedules.* Brit. J. Haematol. *27:* 373, 1974.
11. Chang, H. Y.; Rodríguez, V.; Narboni, G.; Bodey, G. P.; Luna, M. A. y Freireich, E. J.: *Causes of death in patient with acute leukemia.* Medicine *55:* 259, 1976.
12. Bodey, G. P. y Rodríguez, V.: *Approaches to the treatment of acute leukemia and lymphoma in adults.* Sem. Hematol. *15:* 221, 1978.
13. Rodríguez, V.; Hart, J.; Freireich, E. J.; Bodey, G. P.; McCredie, K. B.; Whitecar, J. P. y Coltman, C. A.: *POMP combination chemotherapy of adult acute leukemia.* Cancer *32:* 69, 1973.
14. Castro, J.; Pérez, E. M.; Manrique, J.; González, J. y Pizzuto, J.: *COPAM, una nueva combinación de medicamentos en el tratamiento de la leucemia aguda del adulto.* Reunión anual de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología. Morelia, 1972. p. 183.
15. Freireich, E. J.; Bodey, G. P.; McCredie, K. B.; Hersh, E. M.; Gehan, E. A.; Hart, J.; Gutterman, J. V.. Rodríguez, V.; Smith, T. y Hester, J. P.: *Developmental therapy in adult acute leukemia.* Arch. Inter. Med. *136:* 1417, 1976.
16. Clarkson, B. D.; Dawlling, M. G.; Gee, T. S.; Cunninghan, I. B. y Burchenal, J. N.: *Treatment of acute leukemia in adults.* Cancer *36:* 775, 1975.
17. Stave, P. y Gjdendal, T.: *Treatment of acute leukemia in adults.* Acta Med. Scand. *196:* 121, 1974.
18. Yates, J. W.; Wallace, H. J. y Ellison, R. R.: *Cytosine*

arabinoside and daunorubicin therapy in acute nonlymphocytic leukemia. Cancer Treat. Rep. *57:* 485, 1973.
19. Cassileth, P. A. y Katz, M. E.: *Chemotherapy of adult acute nonlymphocytic leukemia with daunorubicin and cytosine arabinoside.* Cancer Treat. Rep. *61:* 1441, 1977.
20. Preisser, H. D.; Bjorsson, S. S. y Henderson, E.: *Adryamicin-cytosine arabinoside therapy for adults with acute myelocytic leukemia.* Cancer Treat. Rep. *61:* 89, 1977.
21. Coltman, C. A.; Bodey, G. P.; Hewlett, J. S.; Haut, A.; Bickers, J.; Balcerak, S. P.; Costanzi, J. J., Freireich, E. J.; McCredie, K. B.; Groppe, C.; Smith, T. C. y Gehan, E. A.: *Chemotherapy for acute leukemia.* Arch. Inter. Med. *138:* 1342, 1978.
22. McCredie, K. B.; Hewlett, H. S. y Gehan, E. A.: *Chemoimmunotherapy of adult acute leukemia.* Proc. Am. Ass. Cancer Res. Soc. Clin. Oncol. *18:* 127, 1977.
23. Freireich, E. J.; Keating, M.; Gehan, E. A.; McCredie, K. B.; Bodey, G. P. y Smith, T.: *Therapy of acute myelogenous leukemia.* Cancer *42:* 874, 1978.
24. Ballard, J. O.; Towfingth, J.; Brennan, R. W.; Saveem, S. y Eysterm, E.: *Neurologic complications of acute myelomonocytic leukemia of four years duration.* Neurology *28:* 174, 1978.