

Avances terapéuticos en la Leucemia aguda no linfoblástica del adulto. Experiencia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

GABRIEL CHAVEZ SANCHEZ*
MANUEL MORALES POLANCO*
LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA*
CECILIA GUILLEN MARISCAL*
JAVIER PIZZUTO CHAVEZ**

La leucemia aguda no linfoblástica del adulto (LANL) engloba una serie de padecimientos que tienen su origen en un proceso de diferenciación anormal de la célula tallo hematopoyética.¹ En el presente trabajo se analizan los antecedentes históricos de tal grupo de hemopatías malignas, los actuales criterios para efectuar el diagnóstico así como los diversos tratamientos existentes tanto en la etapa de inducción de remisión como en el periodo que sigue a la misma (posremisión). Dentro de este contexto, se analizan los logros terapéuticos que se han obtenido a lo largo de las últimas dos décadas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CLAVES: Leucemia aguda no linfoblástica, inducción de remisión, tratamiento de posremisión.

SUMMARY

Acute adult non lymphoblastic leukemia (ANLL) involves a large group of diseases which originate in an abnormal process of differentiation of the hematopoietic stem cell.¹ This paper analyses the historical background of such a group of malignant hemopathies, current criteria to perform the diagnosis and also the most important therapies used in both the stage of remission induction and the period following this stage (post-remission status). In this context, the therapeutic achievements that have had place during the last two decades at the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI are analyzed.

KEY WORDS: Non lymphoblastic acute leukemia, remission induction, postremission therapy

* Departamento de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

** Jefe del Departamento de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Introducción

Las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) o también leucemias agudas no linfoblásticas (LANL) son trastornos clonales que se caracterizan por una proliferación hemopoyética aberrante que conduce a una producción de células con un proceso de diferenciación anormal.^{1,3} Esto origina la acumulación de células malignas y una detención en la generación de precursores mieloides, eritroides y megacariocíticos, lo que produce, en la mayoría de los casos, un síndrome de insuficiencia medular, en ocasiones con liberación -a veces masiva- de células inmaduras (blastos) hacia el torrente sanguíneo.^{1,5}

Dejada a su evolución natural, la enfermedad es fatal en pocos meses, pudiendo fallecer el paciente como consecuencia de complicaciones infecciosas o hemorrágicas, o debido a infiltración masiva en zonas anatómicas especialmente vulnerables, principalmente el parénquima pulmonar o el sistema nervioso central.^{1,5}

La primera descripción de esta enfermedad fue hecha por Velpeau en 1827, en una paciente de 63 años que desarrolló un padecimiento caracterizado por fiebre, debilidad y gran hepatosplenomegalia. En 1845, Bennet, al informar acerca de pacientes con síntomas similares y con "material purulento en la sangre", introdujo el término de leucocitemia. Finalmente fue Virchow quien nombró a esta enfermedad leucemia.² La etiología de LANL se ha relacionado con la exposición ambiental a agentes tóxicos, como la radiación ionizante, con períodos de latencia que van de 5 a más de 20 años,^{1,2} o a sustancias químicas como el benceno, que es el agente etiológico mejor estudiado.^{3,4} Además, es posible producir LANL en alrededor de 10 a 20 % de los casos después de utilizar en forma crónica ciertos agentes antineoplásicos. De ellos, los compuestos con mayor potencialidad leucemogénica son las nitrosureas, los agentes alquilantes y la procarbazona. Existe también cierta predisposición genética para contraer la enfermedad en trastornos diversos como el Síndrome de Down o Klinefelter, así como en otras enfermedades que se caracterizan por la presencia de inestabilidad cromosómica, como la anemia de Fanconi, la ataxia teleangiectasia, el síndrome de Bloom y la enfermedad de Von Recklinhausen.^{1,4}

La LANL puede presentarse como parte de la historia natural en la etapa final de diversas hemopatías malignas, como ocurre en los síndromes mieloproliferativos crónicos, en la leucemia granulocítica crónica y también en los llamados síndromes mielodisplásicos, especialmente en aquellos tipos histológicos que se caracterizan por la aparición de blastos en la médula ósea.^{1,3}

Diagnóstico

Los enfermos con LANL suelen tener un cuadro clínico que comienza bruscamente. Los síntomas iniciales pueden originarse debido a un síndrome de insuficiencia hematopoyética, de tal modo, que al momento del diagnóstico pueden aparecer anemia, púrpura mucocutánea y signos de infiltración en sitios extramedulares, principalmente manifestados por dolor óseo. La aparición de fiebre mayor a 38.0 °C puede estar relacionada con granulocitopenia e infección proveniente de la propia microflora del enfermo, o bien ser debida a la misma actividad proliferativa del padecimiento.^{1,2}

La mayor parte de los casos presentan pancitopenia periférica, pero en otros casos puede ocurrir leucocitosis a expensas de blastos, en ocasiones con cuentas cercanas o mayores 100.000/dL. En tal evento, conocido como "crisis blástica", resulta prioritario el empleo de quimioterapia citoreductora o plasmaféresis para la reducción de esta masa tumoral tan elevada, ya que la evolución de esta complicación puede producir la muerte temprana del paciente, principalmente debido a hemorragia pulmonar o en sistema nervioso central.^{1,3}

Por lo anteriormente mencionado, es de gran importancia para el diagnóstico integral de una LANL el examen del frotis de sangre periférica y el aspirado de médula ósea, utilizando la tinción de Wright.^{1,2}

Laboratorio

La clasificación histológica de LANL fue establecida en forma definitiva por un grupo de morfológicos franceses, ingleses y norteamericanos: Grupo Franco Británico Americano (FAB), lo que dio origen a la clasificación vigente desde 1976 y que resulta hasta el momento la más aceptada en todo el mundo. (Cuadro I).⁶

Cuadro I. Clasificación de la leucemia aguda no linfoblástica grupo franco-británico-americano⁶

subtipo	peroxidasa	sudan	cee*	nbee*	pas***
M1 sin maduración	++	+	-	-	-
M2 con maduración	++	++	++	--	--
M3 promielocítica	+++	+++	+++	-	+
M4 mielomonocítica	++	++	++	++	-
M5 monocítica	+	-	-	+++	-
M6 eritroleucemia	-	-	-	-	+++
M7 megacariocítica	-	-	-	-	++

* Cloracetato-esteasa

** Nafil-acetato-esteasa

*** Nafil-butirato-esteasa

En ciertos pacientes resulta muy difícil distinguir, desde el punto de vista morfológico, una leucemia aguda linfoblástica (LAL) de una LANL, como suelen ser los casos con LANL poco diferenciada o MI (FAB) de las LAL del adulto o L2 (FAB). En estos casos se debe recurrir a otras técnicas, que resultan indispensables para el reconocimiento de los blastos linfoides o mieloides mediante el análisis de marcadores definidos de la membrana, o bien con el uso de pruebas tintoriales en su núcleo celular, como es la demostración de la actividad de la enzima nuclear deoxinucleotidil-transferasa-terminal (TdT), cuya positividad es característica de la LAL,⁷ o bien mediante el marcaje de las células con anticuerpos monoclonales.⁷

En el cuadro II se muestra un panel de anticuerpos monoclonales que puede resultar útil para distinguir entre ambos tipos de leucemia LAL vs LANL en aquellos casos donde la morfología y la histoquímica no arrojan resultados definitivos.^{2,7}

Cuadro II. Anticuerpos monoclonales de utilidad en la diferenciación entre leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda no linfoblástica

leucemia mieloblástica		leucemia linfoblástica	
Mo1	CD 11	CALLA	CD 10
MY7	CD 13	T11,Leu 5	CD 2
Mo2,MY4	CD 14	T4,Leu 3	CD 4
MY1	CD 15	Leu 1	CD 5
MY9	CD 33	T8,Leu 2	CD 8
GP IIb/IIIa	CD 41	B4	CD 19
GP IIb	CD 426b	B1	CD 21

CD Denominación del sitio de diferenciación

GP Glicoproteína de membrana plaquetaria

CALLA Antígeno común de la leucemia aguda linfoblástica

Tratamiento

El tratamiento de la LANL puede dividirse en dos tipos principales: tratamiento de sostén hematológico, y tratamiento específico con quimioterapia.¹²

Tratamiento de sostén hematológico

El tratamiento de sostén hematológico debe iniciarse desde el momento del diagnóstico. La evaluación inicial del enfermo abarca la utilización de diversas pruebas de laboratorio que son básicas para la detección de complicaciones principalmente

infecciosas o hemorrágicas: biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático completas, perfil de coagulación que incluya TP, TPTa, TT, fibrinógeno, cuenta de plaquetas y tiempo de lisis de euglobulinas, así como cultivos de piel, mucosas, orina y heces.¹² La telerradiografía de tórax inicial puede aportar información adicional sobre la existencia de infección en pacientes neutropénicos. En ausencia de fiebre, si no hay evidencia de infección detectada clínicamente o por algunas de las pruebas antes mencionadas, resulta razonable no administrar antibióticos de amplio espectro; sin embargo, como ocurre en muchos de los casos, la presencia de fiebre mayor de 38.0°C en el paciente granulocitopénico (con menos de 500 neutrófilos/dL), aun sin evidencia de infección una vez practicados hemocultivos, debe iniciar tratamiento con antibióticos activos contra pseudomonas en un lapso no mayor de 24 a 48 h. Asimismo, los enfermos con cuentas plaquetarias menores de 20 x 10⁹/L deben recibir transfusiones de plaquetas (obtenidas preferentemente de donador único mediante procedimientos de aféresis) profilácticamente.^{1,2} Otras medidas generales de sostén hematológico destinadas a evitar complicaciones debidas a la aparición de lisis tumoral incluyen la administración de alopurinol (300 a 900 mg diarios) y la alcalinización de la orina, -principalmente para evitar nefropatía tubular por depósitos de uratos insolubles-, así como también la hiperhidratación del enfermo con soluciones parenterales a razón de 2000 a 3000 cc/m² de superficie corporal.

También han tenido aceptación general las medidas adicionales, como el aislamiento en cuartos de flujo laminar o el aislamiento inverso, la administración profiláctica de agentes antibacterianos, como ciprofloxacina (500 mg cada 12 horas por vía oral), de agentes antifúngicos como nistatina oral (500.000 U cada 6-8 h) o ketoconazol (600 mg cada 24 h) para evitar micosis profundas, en especial candidiasis.^{1,2,8-12}

Quimioterapia en leucemia aguda no linfoblástica inducción de remisión

Esta etapa terapéutica es crucial y de su buen funcionamiento depende la posibilidad de llevar a la desaparición clínica y de laboratorio la enfermedad del paciente, y con ello a la restauración de la función hematopoyética.⁸⁻¹⁰ Es de hacer notar que el tratamiento de inducción de remisión no está exento de riesgos, ya que dicha quimioterapia produce un porcentaje de morbilidad que oscila entre un 30-40%. Según Preisler, existen diversos tipos de fracaso terapéutico en la etapa de inducción de remisión, y entre los más importantes como productores de mortalidad se tienen la mielodepresión prolongada, que ocurre en alrededor de 30% de los casos de LANL, y la persistencia de la actividad leucémica (resistencia

tumoral primaria), que suele presentarse en el 10 % de los casos.¹³

Por otra parte, se ha postulado la existencia de diversos factores de buen o mal pronóstico para el logro del estado de remisión completa y duración de la misma sobrevida libre de enfermedad). El más importante parece ser la edad, ya que en general los pacientes mayores de 60 años toleran pobremente la quimioterapia de inducción de remisión. Los mencionados factores están siendo evaluados mediante estudios prospectivos, utilizando para ello diversos regímenes de quimioterapia (Cuadro III).²

Cuadro III. Factores pronósticos en LANL^{1,2}

factor	favorable	desfavorable
edad	< 50 años	> 60 años
leucemia	de novo	secundaria
leucocitos/tL	< de 25,000	> de 100,000
CID	ausente	presente
tipo	M3 M4	M5a,M5b,M6,M7
citogenética	t(15;17),inv16	del 5,7,8
cuerpos de auer	presentes	ausentes
in vitro		
ensayo clonogénico	crecimiento al	anormal
médula ósea		
fibrosis	ausente	presente
citoreducción	rápida	lenta
núm. de ciclos	uno	múltiples
para remisión		
pronormoblastos		
anormales	pocos	abundantes
eosinófilos	presentes	ausentes

La importancia de obtener en forma rápida una citoreducción máxima y la remisión completa quedó demostrada en un estudio prospectivo por Estey y colaboradores, quienes trataron 569 enfermos con LANL de novo. En dicho estudio resultó evidente que la mayoría de los pacientes lograron el estado de remisión completa antes de completarse el primer mes de tratamiento, o sea: después de la administración del primer ciclo de quimioterapia.¹⁴ Fue aún más importante demostrar que aquellos pacientes que no entraron en remisión completa tuvieron un curso tórpido, casi siempre con enfermedad refractaria y, por tanto, fallecieron en forma temprana.^{15,16} Por ello, en los últimos años se ha destacado la necesidad de contar con una quimioterapia de inducción de remisión con agentes antineoplásicos, que combinados resulten cada vez más efectivos. Un avance más espectacular en este sentido fue el logrado por Yates y colaboradores, que

probaron por primera vez en la década de los setenta un esquema de quimioterapia altamente sinérgico en adultos con LANL, combinando un inhibidor de la enzima polimerasa de ADN: el arabinósido de citosina (Ara-C), que fue administrado desde entonces por vía endovenosa diariamente por siete días, utilizando la dosis de 100 a 200 mg/m² de superficie corporal (SC), y un antibiótico antitumoral perteneciente al grupo de antracilínicos; la doxorubicina por vía endovenosa, a razón de 35-45 mg/m² (SC). Este régimen de quimioterapia, que se ha vuelto clásico en el tratamiento de la LANL del adulto, es el llamado 7x3. La efectividad de tal esquema para lograr tasas elevadas de remisión completa en adultos con LANL ha sido tal que, a la fecha, aun con algunas modificaciones no ha podido ser superado en forma definitiva ni tampoco se ha demostrado en estudios controlados que el agregar un tercer agente antitumoral, como la 6-tioguanina, puede elevar significativamente los porcentajes de remisión completa habitualmente logrados con dicho esquema.¹⁵

En la actualidad se están probando algunas innovaciones a este esquema, como la sustitución de la Doxorubicina (Adriamicina) por otros antracilínicos con actividad antitumoral análoga, pero con menor toxicidad sistémica, como Daunorubicina, Epirubicina o Idarubicina, o por otros antibióticos antitumorales (Mitoxantrone), en un intento de alcanzar los máximos porcentajes de éxito de la quimioterapia de inducción de remisión, que oscilan entre un 35-80 %.^{1,8-12,17,18}

Sin embargo, es necesario puntualizar que el problema más importante en LANL es el logro de una sobrevida libre de enfermedad que supere los cinco años y con ello se tenga la posibilidad de tener pacientes potencialmente curados. En la actualidad sólo un 20 % de los casos logran mantener remisiones prolongadas y la mayoría de los enfermos que alcanzan la remisión completa tienen sobrevidas libres de enfermedad en promedio de 18 meses.¹ Por lo anteriormente mencionado, la investigación en el tratamiento de la LANL se ha centrado en encontrar una mejor terapia en la etapa de posremisión. Se han ensayado para ello las siguientes formas de tratamiento:

1. Quimioterapia de mantenimiento: dicho tratamiento incluye la utilización de varios agentes antineoplásicos en dosis bajas, principalmente: Ara-C, 6-tioguanina, BCNU, metrotexate, dexametasona, vincristina y prednisona y en forma cíclica, para evitar en lo posible mielodepresión. La mortalidad atribuible a esta forma de tratamiento es baja (probablemente menor al 2%), pero resulta poco efectiva para el logro de una remisión completa prolongada (menos del 15 % de los casos), por lo que la utilidad de esta forma de tratamiento en la fase de posremisión en LANL, es aún motivo de controversia.¹⁹⁻²¹

2. Quimioterapia de consolidación: se basa en la adminis-

tración del mismo esquema de quimioterapia de inducción de remisión (en términos de agentes antineoplásicos), o quimioterapia combinada, en ocasiones utilizando diversos esquemas que se rotan en forma secuencial. La administración de dichos esquemas de consolidación suele administrarse con intervalos de 4 a 8 semanas, según la tolerancia clínica de cada enfermo, y en general continúa mientras persista el estado de remisión completa por un mínimo de tres años.²²⁻²⁴ Con este tipo de regímenes se han obtenido sobrevividas libres de enfermedad que han oscilado entre los ocho y los 20 meses (promedio de 18 meses).²²⁻²⁴

3. Quimioterapia de intensificación: este enfoque, que ha surgido en forma reciente, implica la administración de quimioterapia agresiva asociada con un mejor sistema de sostén hematológico. El objetivo, una vez lograda la remisión completa, es producir una médula ósea hipoplásica para reducir al máximo y eventualmente destruir a la clona leucémica. Las formas de administrar el tratamiento de intensificación son diversas, e incluyen la utilización de dosis altas de Ara-C (1-4 gr/m² de SC) como monodroga, o diversos fármacos (daunorubicina, dexametaxona, 6-tioguanina, metotrexate, anastracina y etopósido, entre otros. Aún es mínimo el número de enfermos evaluados en forma comparativa con este tipo de esquemas, aunque los resultados suelen ser alentadores sobre todo en enfermos menores de 50 años, ya que se han obtenido en algunos casos períodos prolongados de remisión completa que en ocasiones superan los dos años de evolución. Diversos estudios prospectivos mencionan tasas de remisión superiores al 40 %.²⁵⁻²⁷ Como aspecto desfavorable debe mencionarse que se trata de esquemas citotóxicos muy agresivos que requieren de largos períodos de hospitalización y un tratamiento de sostén hematológico intensivo que incluye la administración de plaquetas obtenidas por aféresis, medicamentos antifúngicos, combinaciones de antibióticos de amplio espectro y medidas de aislamiento, en ocasiones en cuartos con flujo laminar. Aun así, la mortalidad temprana en el período de mielodepresión es elevada y oscila entre un 4-22 %.²⁵⁻²⁷

4. Trasplante allogenico de la médula ósea: este tratamiento debe ser considerado como una forma de "intensificación" radical. Como requisitos de inclusión se requieren pacientes que se encuentren preferentemente en primera remisión, menores de 45 años, que posean un donador idéntico desde el punto de vista del sistema de histocompatibilidad (HLA). En tal procedimiento se requiere de una preparación intensiva pretransplante utilizando la combinación de ciclofosfamida y radiación corporal total, o bien ciclofosfamida y dosis altas de busulfán. Sin embargo, el trasplante de médula ósea allogenico aún está asociado a una mortalidad temprana, que oscila en un 30 %.^{27,28} Los enfermos

cuyo trasplante es exitoso tienen sobrevividas libres de enfermedad prolongada en un 40-60 % de los casos, y eventualmente la posibilidad de lograr curación.²⁸

Desafortunadamente, en virtud de que existen limitaciones dependientes de la edad de aparición de la LANL y de tener un donador histocompatible, sólo el 10 % de pacientes con LANL resultan elegibles en la experiencia de diversos autores para efectuar dicho procedimiento terapéutico.^{28,29}

Experiencia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el tratamiento de pacientes con leucemia aguda no linfoblástica

En la década de los años setenta, en el Servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional se iniciaron programas de quimioterapia combinada, con objeto de lograr tasas de remisión completa comparables a las obtenidas internacionalmente.

Así, en 1970, en un estudio piloto fueron atendidos 20 enfermos con LANL con una combinación de cuatro agentes citotóxicos: ciclofosfamida, 400 mg/m² SC IV en bolo el primer día del ciclo; vincristina, 1,4 mg/m² SC IV en bolo el primer día; prednisona, 60 mg/m² SC VO, por cinco días; Ametopterina (metotrexate) 50 mg/m² SC IV en bolo el primer día y 6-mercaptopurina, 50 mg/m² SC VO por cinco días. Tal esquema fue denominado COPAM. Dicho grupo de enfermos alcanzó un porcentaje de remisión de 50 % aunque, con un período de sobrevivida libre de enfermedad de ocho meses de promedio.³⁰ En 1980 se diseñó un régimen de quimioterapia empleando dos fármacos con nulo efecto mielodepresor y un agente citotóxico, todos accesibles en nuestro medio. Esta combinación, llamada PAO, consistió en la administración de seis ciclos con períodos de descanso de 28 días, utilizando: prednisona, 60 mg/m² SC VO por cinco días; arabinósido de citosina, 150 mg/m² SC IV en bolo a diario por cinco días (dividida en tres dosis) y vincristina 1,4 mg/m² de SC IV el primer día de cada ciclo. Dicho tratamiento, que fue administrado a 38 pacientes con LANL adultos de novo, logró un porcentaje de remisión completa en un 58 % y una sobrevivida media libre de enfermedad de 18 meses, lo cual, en nuestro medio, resultó un importante avance.³¹

Sin embargo, en la década de los 80 se habían ya alcanzado tasas de remisión completa superiores que oscilaban entre un 60 y 75 %, utilizando el esquema 7 x 3 con Ara-C y Daunorubicina. Debido a lo anterior, se decidió instrumentar un programa de inducción en el mismo tipo de enfermos, utilizando Ara-C y el antitranscripcional doxorubicina (Adriamicina), que entonces se encontraba disponible en nuestro hospital. Se protocolizaron 22 en enfermos menores de 60 años en los que se administró Ara-C, 100 mg/m² SC IV en bolo

diariamente por siete días y Doxorubicina, 30 mg/m² SC IV en bolo los días 1, 2 y 3 del ciclo. Se intentó administrar en los pacientes uno o dos ciclos de quimioterapia con estas drogas, cuya administración era a dosis relativamente bajas. Sorprendentemente, los resultados fueron decepcionantes y contrastaban con los obtenidos en la literatura, ya que sólo en cuatro enfermos (18 %) se logró obtener remisión completa; el resto fueron fracasos la mayoría (con excepción de dos pacientes) debido a la persistencia de la actividad leucémica, no obstante que en 13 de estos casos se habían administrado incluso dos ciclos de quimioterapia de inducción.³²

En dicho estudio, el tratamiento de sostén hematológico estuvo caracterizado por la administración de combinaciones de antimicrobianos: dicloxacilina en combinación con carbenicilina o amikacina en presencia de fiebre elevada y granulocitopenia grave (<500 neutrófilos/dL). Si se detectaba síndrome hemorrágico, independientemente de la cuenta de plaquetas existente se transfundían a diario unidades de plasma rico en plaquetas (en promedio seis unidades al día), hasta la mejoría del cuadro hemorrágico. Aún de mayor gravedad resultó el hecho de que los pocos enfermos que lograron remisión completa tuvieron una sobrevida libre de enfermedad muy corta (de 6 a 24 semanas). Esta fue aún más breve en aquellos pacientes que no obtuvieron dicha remisión (2 a 7 semanas).³²

Ante resultados tan desfavorables, el esquema con Ara-C + Doxorubicina 7 x 3 fue substituido por otros programas. Así, en 1980 se iniciaron en forma prospectiva dos esquemas de quimioterapia con cuatro fármacos distintos, tratando de incrementar su efectividad en relación al PAO. En el primer grupo de pacientes se administró el régimen denominado TAPA, que consistió en: tioguanina, 100 mg/m² SC VO por cinco días; doxorubicina (adriamicina), 30 mg/m² SC IV en bolo el primer día del ciclo; prednisona, 60 mg/m² SC diariamente por cinco días, y Ara-C, 100 mg/m² SC en infusión continua diariamente por cinco días. El segundo grupo de enfermos recibió el esquema llamado VAPA, que consistió en la administración de los agentes citotóxicos previamente señalados, con la substitución de tioguanina por vincristina (1.4 mg/m² SC IV el primer día del ciclo). De 37 pacientes evaluables (18 con TAPA y 19 con VAPA), se obtuvo remisión completa en el 55 % y fracasos en el 45 % del total. Por otra parte, no se obtuvieron resultados alentadores en cuanto al promedio de duración de la sobrevida libre de enfermedad, ya que osciló ésta entre 11 y 14 meses para cada uno de estos esquemas.³³

Como ya se ha visto, al iniciar la década de los años ochenta el tratamiento con el esquema PAO continuaba siendo el que mejores posibilidades ofrecía en cuanto a la obtención de remisiones y sobrevida libre de enfermedad. No se menciona-

ba en ninguno de los esquemas referidos que algún paciente tuviese la posibilidad de lograr una sobrevida libre de enfermedad con duración mayor a dos años. Posterior al terremoto de 1985 y acondicionada la sede temporal del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, fue motivo de preocupación el reiniciar un nuevo ensayo clínico controlado con objeto de alcanzar una experiencia comparable a la informada internamente, utilizando esta vez la combinación con Ara-C + Daunorubicina (ya accesible en nuestro país), 7 x 3. Se tuvo entonces la intención de lograr una citorreducción lo más rápida posible, para tratar así de disminuir la clona tumoral rápidamente y valorar, a través de la administración de tres esquemas seguidos de dicha combinación, el estado de remisión completa y una sobrevida libre de enfermedad más prolongadas. Se utilizó Daunorubicina, en razón de ser un antraciclínico con menor toxicidad gastrointestinal (mucositis) y similar toxicidad medular. Por otra parte, se emplearon combinaciones de antibióticos acordes con la experiencia de diversos autores (generalmente, una cefalosporina de tercera generación: ceftazidina o ceftriaxona en combinación con amikacina).²

Durante los periodos de fiebre y neutropenia grave también se recurrió, en caso necesario, a la administración de anfotericina B. En cuanto a la administración de plaquetas se recurrió a su recolección diaria o por lo menos cada tercer día ante la presencia de menos de 25,000 plaquetas/dL, o con cualquier número en razón de actividad hemorrágica, utilizando para ello separadores de centrifugación discontinua (Haemonetics 30-S Blood Processor).¹⁻²

Por otra parte, fue intensificado el esquema de quimioterapia al administrar tres ciclos con periodos de 28 días de descanso para evaluar el tipo de respuesta (remisión completa, parcial o fracaso). Se administró en todo Ara-C (100 mg/m² SC en infusión continua cada 12 horas por 14 dosis en siete días), y Daunorubicina a razón de 45 mg/m² SC IV en bolo los días 1, 2 y 3 de cada ciclo. Fueron incluidos en forma prospectiva 31 pacientes atendidos de noviembre de 1986 a mayo de 1989.

En comparación con los esquemas de tratamiento previamente mencionados, los resultados fueron alentadores no sólo en la obtención de porcentajes de remisión completa, sino también al obtener mejoría en el promedio de la sobrevida libre de enfermedad (Figura 1).³⁴

Como se observa, del grupo evaluable de 31 casos con LANL de novo, el 65 % lograron remisión completa y prácticamente todos ellos (el 95 %) lograron conseguirla como lo predijera Estey; en las primeras cuatro semanas posteriores a la aplicación del primer ciclo de quimioterapia, algo que al menos en nuestro hospital resultó novedoso (Figura 2).

De 31 casos iniciales, 20 lograron remisión completa. De estos últimos 10 pacientes se seleccionaron en forma aleatoria

para su ingreso a un programa de vigilancia periódica, y los 10 restantes fueron tratados con diversos esquemas de quimioterapia, utilizados como terapia de consolidación (Cuadro IV).

Cuadro IV. Tratamientos de consolidación empleados en adultos con leucemia mieloblástica

esquema	dosis	duración
A) Prednisona	60 mg/m ² VO	días 1 a 5
Vincristina	1.4 mg/m ² IV (bolo)	día 1
Mercaptopurina	100 mg/m ² VO	días 1 al 5
Metroxate	50 mg/m ² IV (bolo)	día 1
B) Am-C	100 mg/m ² cada 12 horas IV (Infusión continua)	días 1 al 5
Daunorubicina	45 mg/m ² IV (bolo)	día 1
C) Am-C	100 mg/m ² cada 12 horas IV (Infusión continua)	días 1 al 5
Ciclofosfamida	700 mg/m ² IV (bolo)	día 1
D) Prednisona	60 mg/m ² VO	días 1 al 5
Am-C	100 mg/m ² IV cada 12 horas IV (Infusión continua)	días 1 al 5
Vincristina	1.4 mg/m ² IV (bolo)	día 1
E) Am-C	100 mg/m ² IV cada 12 horas IV (Infusión continua)	días 1 al 5
Mercaptopurina	100 mg/m ² VO	días 1 al 5

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, (1987).

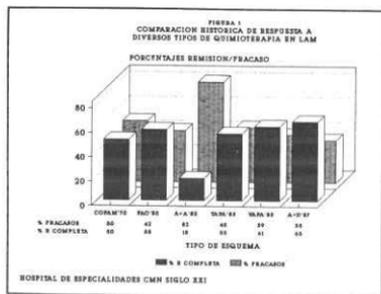


Fig. 1. Comparación de porcentajes de remisión completa y fracaso en las últimas dos décadas en el tratamiento de la leucemia mieloblástica en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

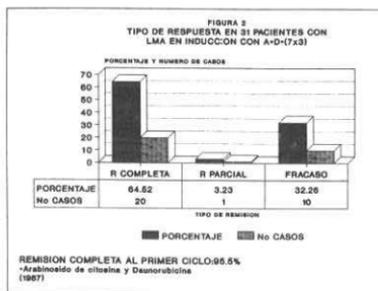


Fig. 2. Resultados actuales del tratamiento de inducción de remisión con Am-Cy Daunorubicina (7x3) en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

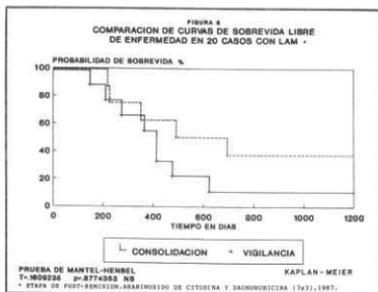


Fig. 3. Comparación de curvas de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier. Su análisis punto por punto mediante la prueba de Mantel-Hensel detectó que no eran significativamente diferentes.

Es de hacer notar que se observó finalmente una tendencia a presentar recaídas en forma más temprana en aquellos casos que permanecieron en la etapa de posremisión sin quimioterapia alguna. Sin embargo, la supervivencia a tres años no fue significativamente diferente en relación a los enfermos tratados mediante consolidaciones (Figura 3).

Aquellos pacientes que no recibieron quimioterapia no requirieron de ningún período de hospitalización y solamente acudieron periódicamente a consulta hasta la detección de la recaída. Por lo tanto, podemos suponer que tales enfermos en vigilancia periódica obtuvieron al menos algún beneficio con respecto a su calidad de vida.

En conclusión: la experiencia en la última década obtenida en el tratamiento de pacientes de novo con LANL se refleja en avances que hacen de nuestro hospital un centro en donde los resultados del tratamiento de inducción son comparables a aquellos obtenidos en la literatura. Por ello, resulta necesario iniciar nuevos programas de inducción de remisión más eficaces y aún de mayor importancia para seleccionar a los pacientes, tomando en cuenta los factores de riesgo que influyen en la obtención de remisión completa.² Finalmente, será indispensable el poder intensificar el tratamiento de aquellos enfermos que logran la remisión completa; lograr equiparar el porcentaje de remisiones prolongadas a lo informado (20—30%) internamente, y de esta manera tener una pequeña fracción de enfermos que puedan tener remisiones largas; y en el futuro, intentar otras alternativas terapéuticas, como el trasplante de médula ósea alogénico o incluso nuevas modalidades, como el autotrasplante de médula ósea, procedimiento reservado por ahora como tratamiento de rescate en segunda y terceras remisiones.³⁵ Todo ello no solamente con objeto de lograr sobrevividas libres de enfermedad más prolongadas, sino eventualmente la curación de la enfermedad en algunos enfermos jóvenes.

Referencias

- Gale RP, Foon KA. Therapy of acute myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1987; 24: 40.
- Lowenberg G, Delwel RF. The Pathobiology of Human Acute Myeloid Leukemia. En: Churchill Livingstone (eds). *Hematology. Basic Principles and Practice*. London, 1991: 708.
- Sandler D. Epidemiology of acute myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 1987; 14: 359.
- Fialkow PJ, Singer JW, Adamson JW y col. Acute nonlymphocytic leukemia: heterogeneity of stem cell origin. *Blood* 1981; 57: 1068.
- Griffin GD, Lowenberg B. Clonogenic cells in acute myeloid leukemia. *Blood* 1986; 68: 1185.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT y col. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985a; 103: 620.
- Löffler H. Morphology, Immunology, Cytochemistry and Cytogenetics and the Classification of Subtypes in AML. *Haematol and Blood Transfus* 1990; 33: 329.
- Bloomfield C. Postremission Therapy in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1570.
- Gale RP, Foon KA, Cline MJ. Intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1981; 94: 753.
- Peterson BA, Bloomfield CD, Bostl GJ y col. Intensive five drug combination chemotherapy for adult acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 1980; 46: 663.
- Mayer RJ. Current Chemotherapeutic Treatment Approaches to the Management of Previously Untreated Adults With De Novo Acute Myelogenous Leukemia. *Semin Oncol* 1987; 14: 384.
- Clarkson BD, Gee T, Mertelmann R. Current status of treatment of acute leukemia in adults: An overview of the Memorial experience and review of the literature. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1986; 4: 221.
- Preisler HD, Priore R, Azamia N y col. Prediction of response of patients with acute nonlymphocytic leukemia to remission induction therapy: use of clinical measurements. *Br J Haematol* 1986; 63: 625.
- Estey E, Smith TL, Keating MJ y col. Prediction of Survival during Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloblastic Leukemia. *Leukemia* 1989; 3: 257.
- Yate JW, Wallace JH, Ellison RR. Cytosine arabinoside and thioguanine (DAT) vs. vincristine, cytosine arabinoside and 6-thioguanine (VAT) in the induction treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a randomized collaborative study. *Med Pediatr Oncol* 1987; 4: 231.
- Preisler H, Davis RB, Krishner J. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: A cancer and Leukemia Group B study. *Blood*. 1987; 69: 1441.
- Speth PA, Minderman H and Haanen. Idarubicin v Daunorubicin: Preclinical and Clinical Pharmacokinetic Studies. *Semin Oncol* 1989; 16: Suppl 2.2.
- Knauf WUJ, Ho AD, Korbling M y col. Combination Therapy with Mitoxantrone and Etoposide in adult. *Acute Myelogenous Leukemia. Haematol ad Blood Transfus* 1990; 33: 314.
- Preisler HD, Anderson K, Rai K y col. The frequency of long-term remission in adults with acute myelogenous leukemia treated with conventional maintenance chemotherapy. A study of 760 patients with a minimal follow-up time of 6 years. *Br J Haematol* 1989; 71: 189.
- Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD y col. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 583.
- Cassileth PA, Begg CB, Silber R y col. Prolonged unmaintained remission after intensive consolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 137.
- Champlin R, Jacobs A, Gale RP y col. Prolonged survival in acute myelogenous leukemia without maintenance therapy. *Lancet* 1984; 1: 894.
- Rohatiner AZS, Gregory WM, Bassan R y col. Short-term therapy for acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 218.
- Vaughan WP, Karp JE, Burke PH. Two-cycle timed-sequential chemotherapy for adult nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1984; 64: 965.
- Tallman MS, Appelbaum Amos D y col. Evaluation of intensive postremission chemotherapy for adults with acute nonlymphocytic leukemia using high-dose cytosine

- arabinoside with L-asparaginase and amsacrine with etoposide. *J Clin Oncol* 1987; 5: 918.
26. Champlin R, Ho W, Winston D y col. Treatment of adults with acute myelogenous leukemia: prospective evaluation of high-dose cytarabine in consolidation chemotherapy and with bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 1987; 14 Suppl 1: 1.
27. McGlave PH, Haake RJ, Bostrom BC y col. Allogeneic bone marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 1988; 72: 1512.
28. Tallman MS, Kopecky KJ, Amos D y col. Analysis of prognostic factors for the outcome of marrow transplantation or further chemotherapy for patients with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 1989; 7: 326.
29. Champlin R, Gale RP. Bone marrow transplantation for acute leukemia: recent advances and comparison with alternative therapies. *Semin Hematol* 1987; 24: 55.
30. Pizzuto-Chávez J. Tratamiento de la leucemia aguda no linfoblástica con COPAM. 1990, Comunicación personal.
31. Avilés-Miranda A, Arellano-Monroy LM, Conte-Lanza G, Morales-Polanco MR y Pizzuto-Chávez J. Quimioterapia combinada: prednisona, arabinósido de citosina y vincristina en el tratamiento de la leucemia aguda no linfoblástica del adulto. *Gac Med Méx* 1980; 116: 359.
32. Avilés MA, Conte LG, Sinco AA, Ambriz FR y Pizzuto J. Tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda con la combinación de adriamicina y arabinósido de citosina. *Rev Med IMSS. (Méx)* 1982; 2: 261.
33. Avilés-Miranda A, Ambriz-Fernández R, García-Vela E, Arellano LM y Pizzuto-Chávez J. Resultados del tratamiento con dos esquemas de quimioterapia (TAPA y VAPA) en la leucemia aguda mieloblástica. *Gac Med Mex* 1984; 120: 145.
34. Chávez-Sánchez G, Morales-Polanco MR, Guillén-Mariscal C, Batista-Guizar B, Meillón-García LA y Pizzuto-Chávez J. Leucemia mieloblástica aguda. Tratamiento de inducción de remisión con Ara-C y Daunorubicina (7 x 3) y sobrevida libre en la etapa de posremisión, utilizando un régimen de consolidación rotatoria versus vigilancia. 1991; En proceso.
35. Yeager AM, Kaiser H, Santos GW y col. Autologous bone marrow transplantation in patients with acute nonlymphocytic leukemia, using ex vivo marrow treatment with 4-hydroxycyclophosphamide. *N Eng J Med* 1986; 315: 141.



EFEMERIDES MEDICAS 1992

II

1892 Wilhelm Waldeyer (1836-1921) investigó las vísceras pélicas.

Joaquín Albarrán y Domínguez (1860-1912) describió las glándulas subtrigonaes de la vejiga que llevan su nombre.

J von Mikulicz (1850-1905) describió la inflamación simétrica de las glándulas lacrimales y salivales.

Paul J Mobius (1853-1907) describió el "Kernschwund" infantil (o desarrollo congénito incompleto de los núcleos de las células del sistema nervioso central) y la acinesia (defecto de la función motriz).

Francis X Dercum (1856-1931; Estados Unidos) describió la adiposis dolorosa.

Herman Sahli (1856-1933) describió el reumatismo agudo, considerándolo como una piemia estafilocócica atenuada.

B Naunyn (1839-1925) y sus alumnos consideraron que el colesterol es producto de la vesícula biliar y sus conductos, y no de las células hepáticas.

M V Pachón probó que la descerebración disminuye la frecuencia respiratoria (comprueba así la relación entre la corteza cerebral y el centro respiratorio bulbar).

J Gad y G. Marinesco (1864-1938; Rumania) asociaron la sustancia reticular con el centro respiratorio bulbar. Ello, y los estudios de Gierke (1873), muestran la doble condición de éste último.

Elie Metchnikoff (1845-1916) estudió la patología de la inflamación.

Vladimir M Bejterev (1857-1927) identificó la espondilitis anquilosante ("enfermedad de Bejterev"). Además, identifica los núcleos de materia gris que dan origen a las fibras de las raíces del nervio auditivo (fibras que llevan su nombre).

K Wernicke (1848-1905) describió el granuloma coccidoidal.

Magnus Blix desarrolla un instrumento para el registro sincrónico de las curvas isométricas e isotónicas musculares.

Theobald Smith (1859-1933, EEUU) y F.I. Kilbourne demostró la transmisión de la piroplasmosis bovina (fiebre de Texas) a través de la garrapata (*Boophilus voris*) Primeros indicios de que algunas enfermedades infecciosas pueden ser transmitidas por parásitos.

Albert L C Calmette (1863-1933; Francia) demostró en conejos y pollos una acción anti-cobra del cloruro de oro (seroterapia contra el veneno de cobra).

William H Welch (1850-1934), y George H F Nuttal (1862-1937); Inglaterra) identificaron el bacilo de gangrena gaseosa (*Bacilos aerogenes capsulatus*).

E von Behring (1854-1917) y K Wenicke (1848-1905) demostraron que la toxina y antitoxina diftéricas conservan su poder inmunizante y antigénico sin poseer el tóxico. La inmunidad lograda con ellas es insegura, lenta y no siempre inofensiva.

Hapikine (Rusia) desarrolló la vacuna anticolérica.

Continúa en la página 238