

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

LEUCEMIAS AGUDAS Y CRONICAS
EN EL ADULTO

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

P o r:

JUAN FRANCISCO DE JESUS CASTILLO ESTRADA

En el Acto de su Investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, JULIO DE 1979

C O N T E N I D O

1. Introducción
2. Objetivos
3. Material y Métodos
4. Revisión bibliográfica
5. Presentación de Resultados
6. Conclusiones
7. Bibliografía

INTRODUCCION

El propósito del presente trabajo es el de analizar una patología, que en nuestro medio y en nuestros hospitales se ve con regular frecuencia. Las Leucemias corresponden al 40/o del total de todas las neoplasias.

No existiendo un análisis de esta patología en el Hospital General San Juan de Dios, nació la inquietud de tratar este tema.

Pretendo con este estudio presentar el cuadro clínico de la enfermedad, el diagnóstico, y el tratamiento correcto para que con esto tengamos el conocimiento necesario para contribuir al bienestar del individuo, su familia y por consiguiente la comunidad.

Quiero contribuir con brindar la experiencia adquirida en el Hospital General San Juan de Dios, la que a su vez refleja el tipo de población preponderante en nuestro país, la clase necesitada quien requiere de nuestro esfuerzo y responsabilidad como futuros profesionales.

Espero que con el presente trabajo , se estimule al médico a continuar con estos estudios, para tener una imagen más amplia de lo que es esta patología en Guatemala.

OBJETIVOS

1. Conocimiento integral de las Leucemias agudas y crónicas.
2. Conocimiento de los agentes (Quimioterapia) antineoplásicos utilizados en el tratamiento de las Leucemias.
3. Determinar la incidencia de Leucemia en pacientes mayores de 13 años de edad que ingresaron al Hospital General San Juan de Dios en el período comprendido de Mayo de 1968 a Mayo de 1978.
4. Determinar:
 - a) La edad más frecuentemente afectada para Leucemias en general y para cada tipo de Leucemia.
 - b) La Leucemia más frecuente en pacientes mayores de 13 años.
5. Determinar si existe relación entre la ocupación de los pacientes y el proceso en cuestión.
6. Presentar y conocer los síntomas y signos más frecuentes para cada tipo de Leucemia.
7. Determinar el período de tiempo entre el primer síntoma y la primera consulta.
8. Determinar el período de tiempo entre el ingreso y el diagnóstico.
9. Conocer los esquemas terapéuticos utilizados en el Hospital

General San Juan de Dios para cada tipo de Leucemia.

10. Establecer la respuesta al tratamiento en cada tipo de Leucemia.
11. Conocer las complicaciones más frecuentes de la enfermedad y por la terapéutica.

MATERIAL Y METODOS

Material:

a) Humano:

1. Personal del Archivo.
2. Personal del Laboratorio de Hematología del Hospital General San Juan de Dios.

b) Recurso Material:

1. Historias clínicas.
2. Textos y materiales bibliográfico.

Métodos:

El presente trabajo se basa en un estudio retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia, de donde se obtuvo los siguientes datos:

Edad, sexo, grupo étnico, ocupación, motivo de consulta, hallazgos de examen físico, fecha de ingreso y de diagnóstico, exámenes de laboratorio, tratamiento y complicaciones.

LEUCEMIAS

Definición:

Las Leucemias o leucosis son cuadros anatomoclínicos de etiología desconocida, caracterizados por una proliferación de leucocitos, el cual elaborando leucocitos neoplásicos en exceso y con distinto grado de madurez y atipia, los vierte copiosamente de los centros leucopoyéticos a la sangre periférica motivando leucocitosis (Leucemias Leucémicas); menos veces circulan pocos leucocitos patológicos (Subleucémica). Sin tratamiento terminan casi invariablemente con la muerte del paciente. (4)

Historia:

En 1839, Donné hizo las primeras observaciones de células leucémicas al microscopio. Craggie, Bennett y Virchow la estimaron como una nueva entidad clínica. Después de los métodos de tinción sanguínea de Ehrlich, esta última fue identificada por Neumann en 1891 como Mielocítica. La Leucemia aguda fue descrita en 1857 por Von Friedreich; Ebstein en 1899 describió los síntomas de Leucemia aguda y en 1900 Naegeli hizo la diferenciación entre Leucemia mieloblástica y la linfoblástica. (6,11)

Incidencia:

En Estados Unidos la mortalidad anual por todas las leucemias entre la raza blanca es de 7.7/100,00 habitantes. (11)

La letalidad media mundial anual por leucemia es de 2-6 casos por grupo de 100,00 habitantes. En 1959 en Barcelona se obtuvo una mortalidad de 5/100,00; en 1956 en Alemania la mortalidad fue de 5.4/100,000. En los adultos, aproximadamente la mitad de las leucemias son agudas y otras tantas crónicas.

Esquemáticamente de 100 leucemias 50o/o son agudas (20o/o linfocítica, 20o/o mieloides y 10o/o indiferenciadas) y 50o/o crónicas (25o/o linfocítica y 25o/o mieloides). (4)

Clasificación y Etiología

La clasificación actual es la siguiente:

A. De acuerdo al tipo de células:

1. Aguda: Predominancia de formas inmaduras
2. Crónica: Predominancia en formas maduras

B. En relación a la variedad de células:

1. Granulocítica
2. Monocítica
3. Linfocítica (10)

La etiología de la leucemia humana es desconocida. La mayoría de los investigadores creen que es causada por virus. Las radiaciones son otra causa conocida; los radiólogos presentaban una mortalidad diez veces mayor de leucemia que otros médicos antes de utilizarse medidas protectoras. La exposición crónica al benceno puede causar leucemia mielocítica. En 1967 en Estambul un grupo de trabajadores de zapatos y expuestos al benceno presentaron anomalías hematológicas. De 34 pacientes con pancitopenia 6 tenían leucemia aguda. Se ha establecido una incidencia de 13/100,000 en trabajadores expuestos al benceno.

Se ha señalado leucemia después de aplasia medular por cloranfenicol y fenilbutazona. Además hay una incidencia aumentada en pacientes con Síndrome de Down, Fanconi y Blomn, sugiriendo factores genéticos y se han reportado familias enteras con alta incidencia de leucemia. (1,2).

Leucemias Agudas:

Es una entidad caracterizada por un aumento de los leucocitos inmaduros usualmente mieloblastos o linfoblastos en sangre periférica o médula ósea.

Difieren en lo que se refiere a respuesta terapéutica como en la edad en que suelen presentarse, pero existe similitud en su sintomatología y complicaciones. (11)

En el esquema siguiente se advierte la prevalencia de las afecciones agudas:

- A- Leucemia linfocítica aguda (propensa a remitir) edad más común 2-25 años.
- B- Leucemia mieloblástica y monocítica aguda (menos sensible)
Edad más común 25-35 años.
- C- Leucemias Monocitoides.
Edad más común 55-75 años. (4)

Leucemia Linfoblástica:

Puede presentarse en individuos de cualquier edad, predominantemente afecta a los niños.

La célula típica es bastante inmadura, su cromatina nuclear es fina y contiene varios nucleolos.

Según el tipo celular se subdivide en:

- a. Leucemia linfoblástica tipo L-1, en el cual los linfoblastos son característicamente pequeños, generalmente es la de mejor pronóstico.

- b. Leucemia linfoblástica tipo L-2, en el cual se encuentran linfoblastos de tamaño variable, es decir grandes y pequeños, su malignidad es mayor que la anterior.
- c. Leucemia linfoblástica tipo L-3, en el cual se encuentran células semejantes a las linfosarcomatosas.

El término "Leucemia de células linfosarcomatosas" se reserva para aquellos casos de linfosarcoma en que la invasión de la médula ósea y sangre periférica es la manifestación final de la enfermedad.

Los términos de leucemia de células primitivas o "Leucemia Aguda Indiferenciada" son sinónimos y se ha sugerido que la supervivencia es menor, por tanto se define como un tipo clínico diferente y que puede distinguirse morfológicamente. (11)

Leucemia Mieloblástica:

Es probablemente la más maligna de todas las enfermedades neoplásicas. La forma exacta de las subdivisiones no se dan más que en teoría, ya que los cuadros no se presentan puros. Algunos presentan además mieloblastos monocitoideos.

Los subtipos son los siguientes:

- a. Leucemia mieloblástica: Las células anormales predominantes son mieloblastos, con núcleo redondo, cromatina nuclear fina, escaso citoplasma, bordes citoplasmáticos regulares y sin gránulos citoplasmáticos. Son peróxidasa positiva menos del 25o/o de las células.
- b. Leucemia mielomonoblástica variedad Naegly:
Las células tienen características de mieloblastos y monocitos. El núcleo de muchas de estas células es replegado y la cromatina nuclear es fina, pero reticular. En

general, tienden a aparecer más monocitos en sangre periférica que en la médula ósea.

- c. Leucemia monoblástica variedad Schilling:
Todas las células tienen características de monocitos. Las células son regularmente grandes y con bordes dentados, la cromatina nuclear es regular, el nucleolo muestra una irregularidad extrema y es replegado, vacuola y pseudópodos más evidentes que en el mieloblasto.
- d. Leucemia Promielocítica:
Las células tienen granulaciones citoplasmáticas, que son peróxidasa positiva, pueden estar presentes gránulos basófilos y eosinófilos. El núcleo puede aparecer más inmaduro que el promielocito normal.
- e. Síndrome de Di Guglielmo:
En la mielosis eritrémica aguda hay predominancia de proeritroblastos, con poco o nada de aumento en las mieloblastos. En la mielosis eritrémica crónica los eritroblastos presentan mayor maduración y existe marcado aumento de los proeritroblastos y de los mieloblastos. (11)

Cuadro Clínico:

El comienzo clínico aparente de las leucemias agudas suele ser brusco y con acusadas manifestaciones evolutivas de tipo infeccioso o hemorrágico. (4)

Anemia:

Las manifestaciones incluyen astenia, palidez, cefalea, disnea, angina e insuficiencia cardíaca. La anemia puede resultar de una disminución de la eritropoyesis; muchas veces son factores contribuyentes la hemólisis y la pérdida de sangre.

Hemorragia:

Gingivorragia, epistaxis, petequias, equimosis, menorragia, melena son manifestaciones iniciales comunes. Hemorragia retiniana, subaracnoidea y hematuria macroscópica, pueden ser manifestaciones iniciales. Las hemorragias son raras cuando los valores circulantes de trombocitos son mayores de 50,000 por mm^3 .

En la Leucemia promielocítica, sustancias tromboplásticas liberadas de las células pueden iniciar una coagulación intravascular diseminada, que activa sistemas fibrinolíticos normales y aparecen en la sangre productos de desintegración de la fibrina. (2, 5).

Infección:

Muchas veces la enfermedad se descubre al presentarse una infección respiratoria. Otros tipos de infecciones bacterianas son frecuentes como abscesos dentales, sinusitis, bronquitis, neumonía, abscesos perirectales, pielonefritis. Las infecciones aparecen atribuibles a una granulocitopenia absoluta y en la Leucemia mieloblástica a la ausencia de granulocitos maduros.

Los gérmenes más determinantes de estas infecciones son:

1. Estreptococos y Estafilococos.
2. Colibacilos.
3. Pseudomona aeruginosa.
4. Salmonella typhi-muriun.
5. Clostridios.
6. Cándida Albicans. (4)

Infiltración:

Durante el comienzo o la evolución del proceso es

corriente la existencia de violentas ostealgias que impiden dormir y caminar. Existen lesiones destructivas y de osteoporosis dolorosas. La línea de rarefacción ósea subcondral de Baty Vogt se aprecia aquí y puede remitir con la terapéutica.

El bazo y los ganglios linfáticos se agrandan en forma clínicamente demostrativa en las Leucemias agudas infantiles y en las Leucemias crónicas del adulto. En las Leucemias agudas del adulto son mayoría los casos que evolucionan sin ganglios ni bazo palpables. De encontrarlos hipertróficos debe sospecharse que el cuadro es la fase de brote y agravación de una Leucemia crónica preexistente.

La hepatomegalia existe más en las leucemias mieloblásticas y la splenomegalia en las linfoblásticas.

El sistema nervioso se afecta más en las leucemias agudas (Síndromes Neuroleucémicos de Roger y Olmer). El mecanismo causal varía. Unas veces son verdaderas infiltraciones leucémicas que partiendo de las meninges comprimen la médula y causan paraplejía, otras veces acaecen reblandecimientos hemorrágicos del parénquima nervioso por trombosis capilares por las células leucémicas.

Un síndrome neuroleucémico especial cada vez más frecuente, lo constituye la meningitis leucémica. Es especialmente evidente en la infancia y se caracteriza por hipertensión de líquido cefalorraquídeo deparando crisis hidrocefálicas. (2,4,5).

En el siguiente cuadro se presentan los síntomas y signos al momento del diagnóstico.

SINTOMAS Y SIGNOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA (11)

	Leucemia Linfoblástica o/o de pacientes	Leucemia Mieloblástica o/o de pacientes
SINTOMAS		
Fatiga	92	88
Dolor óseo	79	20
Fiebre sin infección	71	48
Pérdida de peso	66	47
Púrpura	51	30
Otras hemorragias	27	34
Infección	17	26
HALLAZGOS FISICOS		
Esplenomegalia	86	60
Hepatomegalia	74	54
Linfadenopatía	76	47
Petequia y/o equimosis	50	46
Hemorragia retiniana	14	16

HALLAZGO DE LABORATORIO (11)

Examen	Leucemia Linfoblástica	Leucemia Mieloblástica
HEMATOLOGIA		
Leucocitos elevados	más de 50o/o	más de 50o/o
Leucocitos normales ó bajos	menos de 50o/o	menos de 50o/o
Hemoglobina baja	anemia normocítica normocrónica	anemia macrocítica
OTROS		
Hiperuricemia	más de 50o/o	más de 50o/o
Aumento en su excreción	100o/o	100o/o
Cambio en las proteínas séricas	globulina gamma normal	hipergammaglobulinemia
FROTE PERIFERICO		
Presencia de blastos	frecuente	frecuente
Trombocitopenia	presente y severa	presente, menos severa
con plaquetas anormales		
Globulos rojos nucleados	ocasionales	ocasionales
MEDULA OSEA		
Hipercelularidad con predominancia de células inmaduras	muy frecuentes	muy frecuentes
Hipocelularidad	menos frecuente	menos frecuente
Necrosis del parénquima	muy raramente	muy raramente

TERMINOLOGIA Y CRITERIOS UTILIZADOS EN LA GUIA DEL TRATAMIENTO

Criterios de Remisión:

Remisión Completa:

Es el período entre la primera médula M-1 y el primer signo de recaída. La recaída será médula ósea M-2 persistente o progresiva a M-3, o bien recaída meníngea, infiltración visceral y/o cualquier otro síntoma o signo atribuible a Leucemia.

Remisión Hematológica:

Es el tiempo entre la primera médula M-1 y la recaída a médula M-2 o M-3, incluyéndose períodos de infiltración meníngea y/u otro lugar fuera de la médula.

Remisión completa significa:

- 1- En la Leucemia mieloblástica que la médula presente menos de 5o/o de mieloblastos y células primitivas. (M-1).

En la Leucemia Linfoblástica, menos de 5o/o de linfoblastos y células primitivas o bien menos de 40o/o de linfocitos, más linfoblastos, más células primitivas. (M-1).

- 2- La sangre periférica no demuestra linfoblastos o células primitivas, más de 500 granulocitos por mm^3 y más de 75,000 plaquetas.
- 3- Que el líquido cefalorraquídeo no presente blastos en dos frotos preparados por centrifugación de 1 ml., si los leucocitos se encuentran 10 por mm^3 , o más la punción lumbar debe repetirse para asegurarse que no hay blastos.

4. Que no presente ningún hallazgo físico atribuible a la leucemia.

Médula M-2 significa:

1. En la Leucemia mieloblástica 5 a 25o/o de mieloblastos y células primitivas en la médula ósea.
En la Leucemia linfoblástica 5 a 25o/o de linfoblastos y células primitivas o bien entre 40 y 70o/o de linfocitos más linfoblastos y células primitivas.

Médula M-3 significa:

1. En la Leucemia mieloblástica más de 25o/o de mieloblastos más células primitivas.
En la Leucemia linfoblástica más de 25o/o de linfoblastos más células primitivas o más de 70o/o de linfocitos más linfoblastos más células primitivas. (3)
El espécimen de M-1 no es necesario que los elementos eritroides, mieloides y megacariocitos sean normales. Pero si debe contener partículas medulares y ser representativas en la médula ósea.

INFORMACION QUE DEBE OBTENERSE:

Previo a Quimioterapia:

1. Historia clínica.
2. Examen físico: Que incluya peso, talla, medidas de cráneo y Rx. de tórax.
3. Exámenes de laboratorio: Hematología completa, recuento de plaquetas, reticulocitos, médula ósea por aspiración y biopsia de la misma si es necesario.
4. Punción lumbar, (no debe efectuarse si hay tendencia a la hemorragia), obteniéndose los datos: Presión al inicio y

final de la misma, conteo de células, glucosa, proteínas.

Se centrifugará un volumen de 5 ml. de líquido cefalorraquídeo a 1,200 revoluciones por minuto durante 15 minutos y el sedimento se colorea con Wright, investigándose la presencia de blastos y conteo diferencial de los mismos.

5. Electrocardiograma, capacidad vital, cistograma, Rx. de Tórax AP y lateral y serie ósea.
6. Análisis séricos: creatinina, ácido úrico, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico oxalacética, sodio y potasio, cloruros, glucosa, tiempo de protombina, proteínas totales y relación a/g y deshidrogenasa láctica, tiempo parcial de tromboplastina.
7. Cultivos específicos si es necesario.

B. Durante el período de quimioterapia:

1. Rx. de tórax Ap y lateral, serie ósea cada 12 meses o cuando la clínica lo indique.
2. En niños observar el crecimiento y desarrollo, medidas torácicas y de circunferencia cefálica cada tres meses.
3. Punción lumbar y análisis de líquido cefalorraquídeo en cada recaída hematológica.
4. Médula ósea, cada vez que se presente una recaída del SNC. (7)

TRATAMIENTO

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA NO LINFOCITICA

DIA 1o.

Prednisona: 40 mg/m² por 24 horas P.O. divididas en tres dosis por 2 semanas.

Vincristina: 1.5 mg/m², I.V. una vez por semana, máximo 2 mg.

Adriablastina: 25 mg/m² cada 24 horas I.V. durante tres días.

Citosina Arabinosa: 100 mg/m² por 24 horas I.V. dividido en tres dosis, cada 8 horas

Citosina: 40 mg/m², intratecal, dosis única.

Descanso 10 días.

Día 15o.

Se administra el segundo curso de vincristina, citosina y adriablastina.

Día 28

Examen de médula ósea.

M-1	M-2	M-3
Mantenimiento	Tercer curso de citosina, vincristina y adriablastina y descanso 10 días.	Fuera de estudio.

Día 42

Medula ósea

M-1	M-2	M-3
Mantenimiento	Fuera de estudio	

Mantenimiento:

6-mercaptopurina (6-MP) 75 mg/m², P.O. diariamente.

Citosina: 300 mg/m², I.V. semanal.

Día 30:

Irradiación al sistema nervioso central (2,400 rad.) durante 2 1/2 a 3 semanas.

Citosina: 40 mg/m², intratecal, cada semana durante tres cursos.

Continuar citosina semanalmente y omitir 6 MP durante la radiación.

Refuerzo: cada 28 días.

Vincristina: 1.2 mg/m², IV dosis única. Máximo 2 mg.

Adriablastina 25 mg/m², I.V. una sola dosis; siendo la dosis máxima total 450 mg/m².

A partir del décimo curso debe efectuarse EKG. previo a cada tratamiento por la toxicidad de la droga sobre el miocardio.

Debido a la alta mortalidad por leucopenia severa con este protocolo y la incapacidad de administrar transfusiones de leucocitos, se han modificado en la siguiente forma.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PAO: Inducción de remisión:

Ciclos de 3 a 5 días cada 15 días por 2 ó 4 ciclos.

Prednisona: 60 mg/m²/día PO por 28 días.

Citosina Arabinosa: 100 mg/m²/día, IV cada 8 horas durante 5 días, iniciándose los días 1o. y 14o.

Vincristina 1.5 mg/m² IV., dosis única, máximo 2 mg. el día 1o. y 14o.

Al terminar 2 ciclos se valora remisión de médula ósea:

M-1: Se pasa a mantenimiento con 6 Mercaptopurina 75 mg./m²/día P.O. y se continúan ciclos de PAO cada 28 días, según celularidad.

M-2: Continuar mínimo de 2 ciclos de PAO cada 15 días y valorar remisión por médula ósea; si M-1, se pasa a mantenimiento, si persiste M-2 decidir cambio de quimioterapia.

M-3: Decidir cambio de quimioterapia combinada. Convencionalmente puede darse 2 a 4 ciclos más de PAO, y valorarse respuesta por médula ósea.

Laboratorio:

Además de las determinaciones ya establecidas debe controlarse el recuento de leucocitos durante los ciclos para evitar la mielodepresión severa.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA:

Fase 1. Inducción: de 4 a 6 semanas.

Vincristina: 1.5 mg/m² máximo 2 mgr. semanalmente, I.V. de 4 a 6 semanas.

Prednisona: 40 mg/m²/día P.O. durante 28 a 42 días.

Ciclofosfamida: 300 mg/m², semanalmente I.V. por 4 a 6 semanas.

Metotrexate: 12 mg/m² intratecal cuando se efectúa la primera punción lumbar.

Día 28o. Examen de médula ósea.

Fase del sistema nervioso central de 3 semanas:

La fase del SNC se inicia inmediatamente después de terminada la fase de inducción.

La terapia del SNC debe administrarse durante 2 1/2 a 3 semanas consistiendo esta radiación con 2,400 rds. idealmente debe usarse acelerador lineal, pero puede substituirse por cobalto 60.

Metotrexate: 12 mg/m², dosis única, los días 1o., 8o. y 14, del período de radiación.

Prednisona: 20 mg/m², diariamente P.O., durante 7 días luego discontinuarla.

Fase III. Terapia de mantenimiento de 3 años.

6 mercaptopurina: 50 mg/m², P.O. cada día, Metotrexate: 20 mg/m² P.O. día martes, Ciclofosmida: 200 mg/m², P.O. día viernes.

Nota: La primera fase de refuerzo debe ser instituida 3 meses después que la terapia de radiación ha sido completada. Luego, se debe efectuar médula ósea y punción lumbar rutinariamente cada tres meses previo a la fase de refuerzo.

Fase de Refuerzo:

Prednisona: 1,000 mg/m² P.O. en 24 hrs. dosis divididas cada 8 horas, Vincristina: 1.5 mg/m², máximo 2 mg. una sola dosis I.V. Metotrexate 12 mg/m² intratecal.

Si el día de la administración de metotrexate intratecal coincide con día martes, la dosis oral debe omitirse.

Manejo de los pacientes en quienes no se obtiene remisión después de 4 semanas:

Si el día 28 de inducción de la fase 1o., la médula ósea se encuentra en M-2 se administran dos ciclos más de Oncovin y Ciclofosfamida y se repetirá médula ósea, si el día 28 esta es M-3 o el día 42 después de 6 ciclos es M-2 ó M-3, se debe iniciar el siguiente régimen:

1. Vincristina 1.5 mg/m² máximo 2 mg/m² I.V., semanalmente durante 2 a 4 semanas.
2. Adriamicina 35 mg/m² I.V. el primer día, descanso 14 días; día 15:
3. Adriamicina 35 mg/m² I.V.
4. Prednisona 40 mg/m², diariamente P.O. durante 2 a 4 semanas.

El día 42 se efectúa médula ósea por aspiración. Si la médula es M-1 se concluye la fase de inducción y se inicia la fase del SNC. Si la médula es M-2 o M-3 se da la segunda de adriamicina y se repite médula por aspiración a las dos semanas, si la médula continúa M-2 ó M-3 se inicia tratamiento con L-asparaginasa de acuerdo al siguiente régimen:

L-asparaginasa 10,000 u.i./m² cada semana durante 3 a 4 ciclos. Si la médula persiste en M-2 ó M-3 el paciente fuera de estudio.

RAZONAMIENTO DE LA TERAPIA

1o. Fase de inducción:

Se obtuvo remisión en aproximadamente 90o/o de los pacientes con Leucemia linfoblástica sin presentar toxicidad significativa. El uso de endoxan con vincristina y prednisona en 16 pacientes con Linfosarcoma en fase leucémica, produjo el

100% de remisión en la fase de inducción sin toxicidad significativa.

En los pacientes que no responden con vincristina, prednisona y ciclofosfamida, debe usarse la quimioterapia siguiente: adriamicina, vincristina y prednisona.

II. FASE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Estudios han demostrado que es más fácil obtener remisión completa en la Leucemia del SNC que en la hematológica, así mismo que la radiación profiláctica al SNC puede erradicar células leucémicas indetectables, y prevenir la recaída. En un reporte, el uso profiláctico de Metotrexate intratecal cada tres meses, sin radiación del SNC no previno significativamente el desarrollo de leucemia del SNC.

El uso de metotrexate intratecal cada tres meses durante la fase de mantenimiento después de la terapia de radiación puede prevenir la invasión del SNC.

III. FASE DE MANTENIMIENTO:

- a. La combinación de agentes quimioterápicos con diferentes puntos de acción puede producir destrucción celular aditiva, disminuyendo así el desarrollo de la resistencia.
- b. El refuerzo con Vincristina y prednisona no ha reportado ninguna toxicidad con la dosis de 1 Gm/M² de prednisona P.O. El propósito de la terapia periódica es destruir las células que manifiestan resistencia a las drogas usadas en fase de mantenimiento. (3,9).

CUIDADOS DE SOPORTE

A Fase I: Inducción

1. Causas que modifican las dosis:

- a. Hipertensión (sistólica mayor de 130 diastólica mayor de 90) reducir la prednisona a 20 mg/m². Se puede utilizar reserpina en dosis corrientes. Se aumenta la prednisona cautelosamente hasta completar la dosis original manteniendo siempre el tratamiento de la hipertensión con la reserpina. La vincristina puede también causar hipertensión.
- b. Neuropatía caracterizada por debilidad en los extensores, parestesias severas, ileo paralítico o constipación, se debe descontinuar la vincristina y/o disminuirla a la mitad de la dosis total y mantenerla a este nivel hasta que la toxicidad disminuya o desaparezca.
- c. Diabetes Mellitus puede ser precipitada por prednisona e infecciones.
- d. Cuando se presenta hematuria por el uso de ciclofosfamida, ésta debe descontinuar definitivamente.

2. Terapia de soporte y coadyuvante:

a. Infiltraciones masivas:

- a.1. En presencia de leucocitos leucémicos, esplenomegalia, nefromegalia, timomegalia, o hiperuricemia, iniciar el siguiente régimen y continuarlo durante el período máximo de catabolismo del tumor.

Alopurinol: 100 a 150 mg/m² P.O. dos veces al día.

Se debe forzar líquidos: 2 a 3 litros/m²P.O. y/o endovenoso agregando potasio a la solución parenteral durante el catabolismo celular.

Bicarbonato de sodio: 3 a 4 gr./m² al día, P.O. repartido en 4 a 6 dosis, para mantener el pH urinario entre 6.5 y 7.0.

Controles periódicos de pH de orina se hacen para confirmar que se encuentra entre 6.5 y 7.0.

Controles: uroanálisis, ácido úrico y potasio sérico, diariamente hasta que los valores sean normales. Dieta sin sal.

a.2. Nefromegalia:

Si hay una nefromegalia manifiesta por riñones palpables, anomalías de los cálices demostrable por pielograma o evidencia de disfunción renal, se sugieren las siguientes medidas:

- Iniciar quimioterapia usando sólo prednisona 20 mg/m² en dosis divididas.
- Radioterapia a los riñones 300rad. dosis total.

a.3. Disfunción Hepática:

Si hay evidencia de disfunción hepática, tanto por hepatomegalia o por pruebas de laboratorio alteradas, la vincristina debe usarse cautelosamente.

a.4. Infección:

Se deben tomar cultivos de sangre, médula ósea, orofaringe, nasofaringe (si hay sangrado), orina y heces en

el momento de la admisión y se deben repetir según sea necesario. Frotis para coloración de gram de lesiones infectadas. Dosis completas de bactericidas de elección, tan pronto como se sospeche una infección.

La terapia debe ser de espectro reducido, hasta donde sea posible, no debe darse antibióticoterapia prolongada. Es preferible el riesgo de algunas recurrencias que disminuir la flora.

3. Precauciones adicionales:

- a. No agregar sal a la dieta prescrita.
- b. Suprimir la venipunción profunda, inyecciones intramusculares y caterizaciones innecesarias, laringoscopia en pacientes con tendencias al sangrado.
- c. Suspender administraciones de sulfato de bario durante la terapia con vincristina.

Se debe forzar la ingesta de líquidos para prevenir la constipación por vincristina y administrar laxantes si es necesario.

B. Fase II: Sistema Nervioso Central:

- a. Después de la fase de inducción, el paciente se programará para radioterapia craneana.
- b. Se efectuará punción lumbar y el líquido cefalorraquídeo extraído se mandará para estudio citológico, glucosa, proteínas, creatinina, en los días 1, 8 y 15.
- c. Examen neurológico y cultivo para hongos, dos veces por semana.

La dosis se limitará a 200 rad. en pacientes de 1 a 2 años de edad y 150 en infantes menores de 1 año.

Los campos usados son las partes laterales opuestas para inducir el espacio retroorbital, la base de la fosa craneana media y se extiende hacia abajo a nivel de C₂.

Un conteo de glóbulos blancos es necesario antes de que la irradiación se inicie y luego se practicarán conteos dos veces por semana.

La radioterapia tiene preferencia sobre la quimioterapia durante esta fase, la relación tiempo-dosis debe ser durante esta fase mantenida. El manejo de la radiación en la Leucemia del SNC durante la terapia de mantenimiento debe individualizarse según la remisión de cada uno.

C. Fase III: Mantenimiento:

Se debe iniciar inmediatamente después de la fase del sistema nervioso central.

1. Examen Físico completo.
2. Semanalmente hematología completa, plaquetas, recuento de reticulocitos.
3. Análisis de líquido cefaloraquídeo y médula ósea, previo al refuerzo de quimioterapia trimensual.
4. Previo a la quimioterapia de refuerzo trimensual debe efectuarse los siguientes exámenes:

Orina completa, fosfatasa alcalina, transaminasas glutámica oxalacética, deshidrogenasaláctica, bilirrubinas, tiempo de protombina.

D. Fase IV: Refuerzo:

El primer refuerzo se administra tres meses después que la fase del SNC se ha completado.

La prednisona y la vincristina se repiten cada tres meses después de la última dosis de las mismas.

MODIFICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA:

1. Los niveles de glóbulos blancos será el primer parámetro biológico para la dosificación de la droga.

La dosis de 6-Mercaptopurina, metotrexate y ciclofosfamida deben aumentarse o disminuirse para mantener los glóbulos blancos entre 2,000/mm³ y 3,000/mm³. El aumento y el descenso debe ser proporcional para las tres drogas independiente de la toxicidad de las mismas.

Debe recordarse que las infecciones intercurrentes pueden causar leucopenia y trombocitopenia. Se debe efectuar médula ósea si ésta persiste.

2. En pacientes con tolerancia a la droga, infecciones tales como: Pielonefritis, sinusitis, y otitis crónica deben observarse para erradicarlas con medidas apropiadas. La dosificación de la droga puede aumentarse después que la infección desaparece. Si los pacientes presentan glóbulos blancos arriba de 3,000 debe asegurarse que están tomando los medicamentos.
3. Si hay úlceras en mucosas, diarrea, vómitos y molestias abdominales discontinuar la 6-mercaptopurina, metotrexate y ciclofosfamida inmediatamente. Reiniciar la dosis cuando los síntomas desaparezcan. Si los síntomas no aparecen por

una semana, reiniciar la dosis completa. Si la dosis total no es tolerada otra vez, se debe reajustar la dosis al máximo de la tolerancia sin que presente manifestaciones de toxicidad.

Este principio básico en la administración de dosis máximas de todos los agentes, dentro de la tolerancia del huésped.

4. Si se presenta ictericia se descontinúa la quimioterapia inmediatamente, se toman cultivos de los posibles sitios de infección y se efectúan pruebas de función hepática. Las indicaciones a seguir en la terapia serán evaluadas individualmente.
5. Si hay una exposición a varicela o herpes zóster en pacientes susceptibles, descontinuar la quimioterapia y administrar de inmediato inmunoglobulina zoster 3 a 5 cc/kg diariamente por tres días.

Reiniciar las drogas después de 21 días si el paciente está asintomático, o si la enfermedad se ha desarrollado, cuando el exantema desaparezca.

6. Si se presenta hematuria o anormalidad de la vejiga demostrada por rayos X, descontinuar la ciclofosfamida y forzar líquidos por vía oral. Las medidas específicas a seguir para el tratamiento del daño al tracto urinario se evaluará individualmente.
7. Si ocurre una infección severa como sepsis, neumonía o pielonefritis, se debe descontinuar la quimioterapia y hospitalizar inmediatamente al paciente para efectuar un diagnóstico bacteriológico e instalar un tratamiento adecuado.

8. Si se presenta debilidad, constipación severa o parestesias, se descontinúa la vincristina. Se reduce la dosis a la mitad hasta que la toxicidad desaparezca. Si no hay síntomas a esta dosis, reiniciar la dosis completa.
9. Alopecia o vómitos después de la administración de la droga: no son indicaciones para reducir o suspender la quimioterapia.
10. Si hay hipertensión (sistólica mayor de 130 diastólica mayor de 90), desarrollada por el uso de prednisona y quimioterapia, reducir la dosis a 20 mg/m² diariamente a iniciar tratamiento con reserpina.
11. No debe administrarse vacunas con virus vivos (7).

SOBREVIDA

La duración de la vida después del diagnóstico de la leucemia mieloblástica, con o sin tratamiento, es variable. Pacientes tratados con efectiva terapia viven un promedio de dos meses y medio muchos mueren prontamente después del diagnóstico y muy raramente viven algunos más de un año. Con la terapéutica moderna de combinación de drogas, ha aumentado el porcentaje de pacientes con remisión completa y en algunos su sobrevida hasta 2 años ó más.

Aunque un 25 a 32o/o han muerto dentro de las 4 a 6 semanas, ésto se ha debido a una hipoplasia de la médula inducida por la terapia. Muchos factores influyen en la sobrevida, tales como el uso de drogas, la edad del paciente, tratamiento adecuado de las complicaciones y experiencia profesional. (11).

LEUCEMIAS CRONICAS

Leucemia Granulocítica Crónica (mielocítica crónica)

Concepto:

La enfermedad estriba en una neoplasia del sistema granulopoyético de la médula ósea, que metastatizando preferentemente en el bazo, cursa con esplenomegalias gigantes y leucocitosis entre 50,000 y 300,000. Los elementos leucocitarios proliferativos casi siempre suelen ser aquí mielocitos neutrófilos bastante típicos. (4)

Etiología:

La causa sigue siendo oscura, estudios epidemiológicos han sido prácticamente negativos, con excepción de dos factores bien establecidos: la radiación ionizante y la exposición crónica al benceno. En raros casos parecen haber desempeñado cierto papel los factores genéticos. (2)

Frecuencia:

Le corresponde el 15 a 20o/o de todas las leucemias, tiene una frecuencia global de aproximadamente 12 casos por millón de habitantes y año. Es rara vez antes de los 35 años y ligeramente más frecuente en varones. (2).

Patología:

Existe una acumulación de precursores granulocíticos en médula, bazo y sangre. La médula suele estar ausente de grasa y el 80 a 90o/o de las células son granulocitos mostrando sólo una ligera desviación a la inmadurez. En las primeras etapas los megacariocitos están siempre aumentados. La biopsia medular demostrará cierto grado de fibrosis, con tinción positiva de

reticulina en el 25o/o. El bazo está aumentado de tamaño, siendo frecuente los infartos. El hígado suele estar aumentado de volumen. El 90o/o presentan un cromosoma anormal llamado cromosoma de Philadelphia (Ph). Esta anomalía resulta de la pérdida de un brazo corto de un cromosoma del grupo 22. Se observará prácticamente en todas las metafases de la médula, incluyendo precursores eritroides y megacariocitos, así como granulocitos. Como casi siempre persiste de un tratamiento enérgico, ha habido pesimismo acerca de la posibilidad de suprimir la célula anormal. Recientemente ha sido posible, después de terapéutica enérgica, substituir las células con cromosoma Philadelphia por células normales.

El 60 a 80o/o de los pacientes desarrollan un cuadro final imposible de distinguir de la Leucemia granulocítica aguda. En ocasiones, se producirá una transformación de blastos en lugares extramedulares, sobre todo en ganglios linfáticos, originando una imagen parecida al de un Sarcoma. En pacientes que no tienen cromosoma Philadelphia el pronóstico es peor.

La necropsia suele demostrar:

- a. La existencia de un bazo gigante de color rojizo, en general sembrado de infartos con placas de periesplenitis y substitución de su parénquima linfoide por neoplasia mieloide.
- b. Agrandamiento del hígado, que toma color grisáceo con regueros de células mieloides peritrabeculares.
- c. La infiltración blanca del riñón puede llegar a determinar en este un color blanquecino de tipo nefrótico y,
- d. La médula es pioide (blanco-verdosa) y desplaza a la roja. (2,4)

Clínica:

A veces la enfermedad puede diagnosticarse en fase temprana por un recuento incidental de sangre. Al originar las primeras molestias a menudo puede advertirse ya un bazo tumoral. La consistencia del tumor esplénico es dura, superficie lisa y la palpación del borde izquierdo casi siempre permite reconocer una ó dos incisuras medias. El hígado se palpa discretamente hipertrofiado. En la fase final puede motivar ascitis y circulación abdominal complementaria. La linfadenopatía es rara. Puede motivar varios tipos de lesión ósea: infiltraciones que rarifican y causan defectos osteolíticos craneales o de otros huesos, líneas de rarefacción ósea yuxtacondral de Baty Vogt. Los principales síntomas neuroleucémicos suelen obedecer a la infiltración mieloide tumoral metastática directa, o a la vecindad al neuroeje y sus nervios o bien adquieren el aspecto de accidentes cerebrovasculares con hemiplejías o paraplejías por trombosis inespecíficas.

El 20o/o de los casos de Heilmeyer padecían hipoacusias, náuseas tipo Menière. El herpes zóster se registra en 8-12o/o, al final de la enfermedad suele ser de mal pronóstico. La retinosis leucémica existiría en el 25o/o de los pacientes, es común que se produzcan pleuresias exudativas o hemorrágicas, en los varones la trombosis de los cuerpos cavernosos del pene puede causar priapismo. (2,4)

La frecuencia aproximada de los principales signos y síntomas hallables en la Leucemia mieloide crónica es la siguiente: (4)

Esplenomegalia	95o/o
Leucocitosis superior a 50,000	90o/o
Astenia y pérdida de peso	70o/o
Anemia inferior a 11 gr.o/o de Hb.	35.o/o
Signos hemorrágicos	25o/o
Hematuria	15o/o
Hemorragia retiniana	12o/o
Amenorrea	10o/o
Dolores óseos	9o/o
Linfadenopatías	6o/o
Infiltrados cutáneos	5o/o
Priapismo	3o/o

Cuadro Hemático:

Lo corriente es que al descubrirse la enfermedad se registren de 100,000 a 300,000 leucocitos por mm^3 y por cada 100 leucocitos suelen descubrirse 40-60o/o de granulocitos maduros, 20-50o/o de mielocitos y promielocitos y 2-8o/o de mieloblastos. Cuanto más dominan las formas maduras, tanto más lenta suele ser la evolución de la enfermedad, e inversamente. A medida que la enfermedad avanza, van apareciendo formas mieloides pudiendo experimentar un brote evolutivo hacia la agudización. Es corriente descubrir también mielocitos eosinófilos y basófilos; cuando su número es elevado, nos hallamos ante dos variedades especiales: Leucemia eosinófila y Leucemia basófila. La Leucemia basófila es excepcional y de diagnóstico muy difícil. Es característico de la Leucemia mieloide crónica que existan en la sangre periférica bastante leucocitos basófilos maduros (3-20o/o).

La serie roja se acerca a cifras cercanas al millón. Las plaquetas al principio están aumentadas (trombocitosis leucémica),

mientras hacia el final menguan. En algunos casos pueden pasar a la sangre algunos megacariocitos: Leucemia megacariocítica. Se descubre hipervitaminemia a B₁₂ favorecedora del crecimiento del lactobacilos *Leichmanii* y *Euglena Gracilis*. La fosfatasa alcalina granulocítica está disminuida o inexistente. El examen citogenético descubre en la sangre de la mayoría de los pacientes el cromosoma Philadelphia (4).

Diagnóstico:

La leucocitosis, con el característico desplazamiento hacia la inmadurez de los granulocitos, y el aumento de eosinófilos y basófilos, sugiere el diagnóstico de Leucemia granulocítica crónica.

Deberá diferenciarse de las reacciones leucemoides como las que aparecen en el curso de sépsis linfangíticas, carcinosis óseas difusas u osteosclerosis tóxicas por bromo o estroncio.

La esplenomegalia en la mayor parte de los casos servirá para distinguir la enfermedad de las reacciones leucemoides.

Debe efectuarse médula ósea, estudio citogenético en la médula para establecer la presencia del cromosoma Philadelphia.

El diagnóstico diferencial más importante es con la Mielofibrosis con metaplasia mieloide.

Tratamiento:

La enfermedad es en general fácil de controlar antes de que aparezcan complicaciones. El tratamiento sólo lo empezaremos cuando la esplenomegalia es importante y origina anemia, o el recuento de globulos blancos es mayor de 75,000 por mm³.

a. Roentgenoterapia:

En general bastan 200 rads. diarios aplicados en días alternos sobre el área esplénica y durante unas tres semanas (o sea, una dosis total por serie de unos 2,000 rads.). Se interrumpirá cuando los leucocitos hayan descendido a 15,000/mm³.

La remisión alcanzada suele durar unos 5-16 meses y durante este intervalo puede apelarse a citostáticos.

Al recidivar la leucemia, procederá una nueva serie roentgénica a mayores dosis. La segunda remisión de lograrse, dura menos tiempo, de 3 a 6 meses. Hoy se prefiere el busulfán que la roentgenoterapia.

Citostáticos:

El más recomendable es el Busulfán o Myleran^(R) siendo su dosis de 4-6 miligramos al día (2 mg. antes de las 2 ó 3 comidas). Debe vigilarse el recuento sanguíneo con intervalos semanales. Una buena regla es la de disminuir la dosis de busulfán a la mitad cuando el recuento de leucocitos ha disminuido a la mitad del recuento inicial.

Si el número de leucocitos disminuye más gradualmente, la dosis original puede sostenerse hasta que el recuento se halle en 15,000 por mm³. La terapéutica debe interrumpirse cuando alcance este nivel, porque hay tendencia a que prosiga la disminución durante una o dos semanas después de interrumpir la medicación. Una vez que los leucocitos quedan en meseta, se recomienda volver a tomar busulfán en dosis reducida (2-4 mg. al día), para llevar el recuento por abajo de 10,000. Entonces deberá titularse la dosis, de ordinario entre 2 mg. en días alternos y 4 mg diariamente conservarla hasta que el bazo ya no es palpable y el número de plaquetas se ha reducido al normal. Una

vez logrado el control es posible continuar el tratamiento con una pequeña dosis de busulfán. Los hematólogos con experiencia suprimen el tratamiento y vigilan al paciente. Al recaer, las remisiones sucesivas se vuelven cada vez más difíciles.

Manifestaciones de toxicidad incluyen amenorrea, aspermia y coloración oscura de la piel, así como el proceso fibrosante llamado "Pulmón de Busulfán".

c. Isótopos Radiactivos:

Se emplean el P_{32} y Au_{198} . El P_{32} se absorbe bien por vía oral, puede darse en ayunas disuelto en un poco de agua. Si la leucocitemia de partida supera los 50,000 elementos, se empieza dando 3 milicurios de P_{32} ; al cabo de 15 días, 2 milicurios más, continuando luego con 1 milicurio cada 15 días hasta que el número de leucocitos llega a 20,000. Si la cifra de partida es inferior a 50,000 elementos, basta empezar con 1 milicurio, dosis que se repite cada 15 días hasta lograr la cifra de 20,000 elementos. La remisión es menos duradera que con la radioterapia esplénica.

El Au_{198} en una dosis única de 40 milicurios normaliza el cuadro hemático y reduce la esplenomegalia. (2,4).

Complicaciones:

La trombocitosis puede acompañarse de complicaciones trombóticas. La hemorragia puede asociarse con trombocitosis o trombocitopenia, que puede depender de la enfermedad o del tratamiento; 60-80o/o desarrollarán crisis blásticas. La hiperuricemia puede originar cálculos en los túbulos renales de ácido úrico. (4)

Pronóstico:

La duración total de la enfermedad es de 3-6 años, veces se observa la detención espontánea, fenómeno que se califica de remisión. La supervivencia media se halla entre 2 años y medio y tres años y medio, los límites suelen ser entre uno y diez años.

Una forma final frecuente de la leucosis mieloide crónica es el brote mieloblástico agudo. (8).

Leucemia Linfocítica Crónica:

Concepto:

Se caracteriza por acumulación en órganos linfoides, médula ósea, y sangre, de células de vida larga con aspecto similar al que tienen los pequeños linfocitos; es una de las hemoblastosis más duraderas, debido a que las células tumorales que la integran en su mayoría son linfocitos adultos, poco atípicos, escasamente proliferativos y apenas agresivos. Hay una deficiencia inmunológica moderada o grave por hipogammaglobulinemia. Son frecuentes la anemia hemolítica autoinmune y la reacción aumentada de hipersensibilidad tardía. (2,4).

Etiología:

Se ha aclarado muy poco la etiología. Se consideran como agentes la radiación y factores genéticos.

Frecuencia:

Le corresponde el 30o/o de las leucemias crónicas. Es enfermedad predominante de personas de edad avanzada. Más frecuente en varones en relación de 3 a 2. (4).

Patología:

Debe considerarse una forma leucémica de linfoma linfocítico bien diferenciado, no puede establecerse distinción entre la patología del ganglio linfático en las dos enfermedades los ganglios están aumentados de tamaño así como el bazo. Los infartos son raros, el hígado muchas veces está aumentado de tamaño mostrando infiltración de linfocitos, está afectada la médula ósea. Otros órganos pueden estar afectados en particular el tubo digestivo y la piel. (2).

Clínica:

Su comienzo es lento e insidioso, 50o/o de los pacientes acuden sin notar malestar alguno, puede sospecharse por un recuento sanguíneo como parte de un examen sistemático. Puede haber una vaga sensación de malestar, fatiga, pérdida de peso y apetito, febrícula inexplicable. Se encuentran aumentados hígado, bazo y ganglios linfáticos. Raramente hay manifestaciones hemorrágicas. La leucemia cutánea generalizada es rara, siendo estas lesiones dispersas papulosas o vesiculares pruriginosas.

Buen número de casos (20o/o) desarrollan anemia hemolítica por autoanticuerpos con positividad de la prueba de Coombs e hipersequestración eritrocitaria del bazo o hígado.

La cara de estos enfermos es a veces muy típica: muestran cuello repleto de ganglios y ambas parótidas e incluso las glándulas lagrimales están infartadas, otorgando un aspecto de facies batracioide. La infiltración simétrica de las glándulas salivares y lagrimales integra el síndrome de Mikulics. El examen roentgenológico del tórax descubre en algunos casos siembras metastásicas reticulonodulillares. Las lesiones óseas existen en 5o/o. La infiltración del sistema nervioso puede deparar vértigos tipo Menière, parálisis del VI y VII pares craneales y meningismo. Puede haber hemorragia retiniana e hiperuricemias leucémicas. (2,4).

Cuadro Hemático:

Existe leucocitosis entre 75,000 y 150,000 por mm^3 , con predominio de linfocitos (60-90o/o). Son linfocitos frágiles de protoplasma a menudo vacuolizado, que desgajándose con facilidad deja un núcleo libre que a su vez se dislacera, quedando un resto denominado sombra nuclear de Gumprecht. Los hematíes no suelen disminuir mucho excepto en hemólisis. Las plaquetas suelen conservarse entre límites normales y sólo en períodos finales se asiste a trombocitopenia. 30o/o presentan hipogamma-globulinemia, con menor frecuencia se descubre hipergammaglobulinemia homogénea que resulta de tipo gamma G. Menos veces macroglobulinemias. (4).

Variaciones Clínicas.

1. Agresiva (poco frecuente) que afecta más a jóvenes de 30-50 años, con anemia, infecciones, hepatoesplenomegalia y fiebre, no suelen sobrevivir 3 años.
2. Benigna asintomática, que se tolera bien hasta 10 y 15 años.
3. Asociada con anemia hemolítica, Coombs positiva.
4. Forma predominante o pura con hiperleucocitosis discreta (10-20,000 y escasa linfocitosis, 40-70o/o) pero con médula repleta de linfocitos.
5. Forma eritrodérmica: Cursa con prurito, piel roja, facies leonina. (4).

Diagnóstico:

Los datos clínicos, hematológicos más frecuentes son: (4)

Linfadenomegalia	85o/o
Leucocitos superior a 15,000	77o/o
Esplenomegalia	72o/o
Catarros bronquiales	50o/o
Hepatomegalia	46o/o
Hipogammaglobulinemia	30o/o
Anemia inferior a 11 gr o/o	27o/o
Fiebres e infecciones	15o/o
Anemia hemolítica	20o/o
Epiteliomas asociados	10o/o
Púrpura	9o/o

Tratamiento:

Al principio de descubierta la enfermedad y por altos que sean los valores leucocitarios, si las adenopatías no son muy tumorales y el estado general es aceptable, lo menor es limitarse a vigilar al paciente y aconsejarle evitar fatigas e infecciones.

a. El tratamiento con radiación de las adenopatías tumorales o del bazo se aconejará cuando alcancen excesivo tamaño y el estado general se resienta de ellas. La dosis que suelen emplearse son de 50 a 100 rad., aplicados en días alternos o diariamente sobre los diversos grupos ganglionares periféricos, mediastino o bazo. Son suficientes dosis totales de 100 rad., por conglomerado ganglionar, 10,000 leucocitos es la cifra tope para la suspensión. Las remisiones suelen superar los 8 meses.

b. Citostáticos:

El más eficaz ha sido el clorambucil (Leukeran). Suele administrarse diariamente, por vía bucal 12 mg., dosis que se disminuirá cuando el número de leucocitos esté controlado. Se observará una mejoría general mayor si el número de leucocitos se ha normalizado durante 12 semanas. El 10o/o más o menos,

obtendrán un restablecimiento hacia el estado normal. Como los linfocitos anormales proliferan lentamente, es lógico utilizar clorambucil en una sola dosis cada 2 semanas, a dosis de 0.8 mg. por Kg.

En España suelen dar dosis diarias de 6-8 mg. (0.1 mg. por Kg.) y día durante 3-4 semanas, que es el tiempo que suele emplearse para que la cifra de leucocitos se reduzca en un 50o/o de su valor inicial y luego se pasa a la mitad de la dosis (2-4 mg/día) hasta que la leucocitosis queda establecida entre 10,000 y 20,000, pasando después a la dosis de sostén (en general 2 mg./día o 2 mg. 2-3 veces por semana) o suprimiendo totalmente la terapéutica.

La ciclofosfamida es otro agente alquilante que proporciona buenos resultados, consiguiendo reducir la adenomegalia y la leucocitosis. Se administra a dosis de 100 a 200 mg. vía I.M. durante 20-40 días pasando luego a la terapia de sostén (50 mg. vía oral, cada día o 2-3 veces por semana).

Se ha comprobado que la adición de prednisona al clorambucil logra un porcentaje mucho mayor de remisiones completas. Se administra a dosis de 20 a 30 mg. al día. (2,4).

Complicaciones:

Anemia hemolítica e infecciones son las dos complicaciones a temer.

Pronóstico:

Es la leucemia de mayor sobrevida; se conocen casos que desde el inicio de la afección hasta la muerte transcurrieron 20 años. Bastantes casos fallecen dado lo avanzado de su edad, no de la enfermedad sino de accidentes cardíacos o cerebrovasculares. El término medio de supervivencia es de unos 5 a 7 años.

1. Se revisó el libro de médulas óseas encontrando un total de 118 pacientes con diagnóstico confirmado de Leucemia, pero únicamente se logró recabar datos de 42 casos clínicos, debido a la ausencia del resto de papeletas en el archivo del Hospital General San Juan de Dios.
2. De los 118 casos, se obtuvo datos acerca de sexo y tipos de Leucemia.

- Distribución por sexo para Leucemias en general:

Sexo	Número	o/o
Masculino	60	50.8o/o
Femenino	58	49.2o/o
Total	118	100.0o/o

3. Tipos de Leucemia diagnosticados:

Leucemia	Número	o/o
Leucemia Linfoblástica	49	41.5o/o
Leucemia Mieloblástica	12	10.2o/o
Leucemia Mielomonocítica	8	6.2o/o
Leucemia Monoblástica	6	5.2o/o
Leucemia Promielocítica	4	3.3o/o
Leucemia Granulocítica Crónica	31	26.3o/o
Leucemia Linfocítica Crónica	7	5.9o/o
Leucemia Granulocítica Crónica en fase blástica	1	0.9o/o
Total	118	100.0o/o

4. De los 42 registros revisados se obtuvo los siguientes datos:

- Distribución por grupo étnico:

Ladino = 41 = 97.62o/o
 Indígena = 1 = 2.38o/o

5. Distribución por grupo de edad de todos los casos:

CUADRO No. 1

Edad Años	Número	o/o
13 - 20	20	47.6
20 - 30	6	14.3
30 - 40	7	16.6
40 - 50	2	4.8
50 - 60	4	9.5
60 - 70	2	4.8
70 y más	1	2.4
Total	42	100o/o

6. Tipos de leucemia.

CUADRO No. 2

Tipo de Leucemia	Número	o/o
L. Linfoblástica	17	40.6
L. Mieloblástica	9	21.2
L. Monoblástica	2	4.8
L. Promielocítica	2	4.8
L. Granulocítica Crónica	11	26.3
L. Linfocítica Crónica	1	2.3
Total	42	100o/o

7. Porcentaje de leucemias agudas y crónica.

	Número	o/o
Leucemias Agudas	30	71.4
Leucemias Crónicas	12	28.6

8. Distribución de los casos por edad en Leucemia Linfoblástica.

CUADRO No. 3

Edad	Número	o/o
13 - 20	12	70.6
20 - 30	3	17.6
30 - 40	2	11.8
40 y más	0	0
Total	17	100o/o

9. Distribución por edad en Leucemia Mieloblástica.

CUADRO No. 4

Edad Años	No. de casos	o/o
13 - 20	6	42.6
20 - 30	2	15.4
30 - 40	2	15.4
40 - 50	1	7.6
50 - 60	2	15.4
60 y más	0	0
Total	13	100o/o

10. Distribución por edad en Leucemia Granulocítica Crónica.

CUADRO No. 5

Edad Años	No. de casos	o/o
13 - 20	1	9.1
20 - 30	3	27.20
30 - 40	2	18.2
40 - 50	1	9.1
50 - 60	2	18.2
60 - 70	1	9.1
70 y más	1	9.1
Total	11	100o/o

11. En Leucemia Linfocítica Crónica 1 caso de 59 años.

12. Ocupación de los pacientes:

Of. Domésticos:	23
Estudiante:	6
Agricultor:	5
Operario:	1
Laboratorista:	1
Caporal:	1
Mecánico:	1
Herrero:	1
Carpintero:	1
Albañil:	1
Comerciante:	1

De esto se deduce que ninguno de los pacientes estaba expuesto a agentes potenciales capaces de producir Leucemia.

13. Motivo de consulta en Leucemias Agudas:

Adinamia y palidez:	10	33.4o/o
Hemorragia:	6	20.0o/o
Fiebre:	4	13.4o/o
Dolor articular:	3	10.0o/o
Dolor hipocondrio Izq.	3	10.0o/o
Hipertrofia Parotídea	1	3.3o/o
Equimosis:	1	3.3o/o
Disnea:	1	3.3o/o
Anorexia:	1	3.3o/o

Total 30 100o/o

14. Motivos de consulta en Leucemias Crónicas.

Masa hipocondrio izq.:	4	33.3o/o
Adinamia y palidez:	3	25.0o/o
Dolor articular:	1	8.3o/o
Fiebre:	1	8.3o/o
Ignorado:	3	25.0o/o
Total	12	100o/o

15. Hallazgos positivos al examen físico, para cada tipo de Leucemia.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA

Adenopatía	16	100o/o
Fiebre	10	60o/o
Esplenomegalia	7	44o/o
Hemorragia	5	31o/o
Hepatomegalia	3	19o/o

LEUCEMIA GRANULOCITICA AGUDA

Adenopatía	7	54o/o
Hemorragia	6	46o/o
Fiebre	4	30o/o
Hepatomegalia	3	23o/o
Esplenomegalia	2	15o/o
Ningún hallazgo	1	8o/o

LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA

Esplenomegalia	9	81o/o
Adenopatía	7	63o/o
Hepatomegalia	2	18o/o
Hemorragia	2	18o/o
Fiebre	2	18o/o
Ningún hallazgo	2	18o/o

LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA

Esplenomegalia	1
Adenopatía	1

16. Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera consulta en leucemias agudas.

Tiempo	Casos	o/o
0 - 15 días	8	26.6
15 - 1 mes	7	23.4
1 mes - 2 meses	5	16.6
2 meses - 4 meses	6	20.0
4 meses - 6 meses	3	10.0
Ignorado	1	3.4
Total	30	100o/o

17. Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera consulta leucemias crónicas.

Tiempo	Casos	o/o
0 - 15 días	1	8.4
15 días - 1 mes	2	16.6
6 meses y más	9	75.0
Total	12	100o/o

18. Tiempo transcurrido entre el ingreso y el diagnóstico.

Tiempo	Casos	o/o
0 - días	26	62
5 - 10 días	10	23.8
10 - 15 días	3	7.1
15 y más días	3	7.1
Total	42	100o/o

Aproximadamente el 85o/o de los pacientes se estableció su diagnóstico durante los primeros 10 días.

20. Recuento de blancos, fórmula diferencial, hemoglobina y ácido úrico en Leucemia Linfoblástica a su ingreso.

CUADRO No. 6

Blancos	Neutrófilos	Linfoblastos	Monocitos	Basófilos	Eosinófilos	Hb	Ac. Úrico
1250	28	72	0	0	0	4.2	4.7mg. o/o
1496	-	-	-	-	-	4.8	3.3mg. o/o
1750	-	-	-	-	-	7.4	-
3250	64	26	0	4	6	12	-
7750	13	86	0	1	0	8	-
15700	58	35	3	1	3	2	-
24200	57	40	1	1	1	3.5	4.5mg. o/o
24500	74	20	6	0	0	4	3.6mg. o/o
31050	86	14	0	0	0	-	2.9mg. o/o
37200	23	77	0	0	0	3	-
38900	3	95	0	1	1	3.5	-
52250	0	90	10	0	0	6	3.2mg. o/o
52200	0	90	10	0	0	4	3.2mg. o/o
83000	-	-	-	-	-	6	3.6mg. o/o
99750	0	95	5	0	0	4	-
165750	-	-	-	-	-	-	1.3mg. o/o
455200	-	-	-	-	-	2.5	-

Del anterior cuadro encontramos:

a. Leucocitosis	12 casos	70.5o/o
b. Leucopenia	5 casos	29.5o/o
c. Linfocitosis marcada	7 casos	43 o/o
d. Anemia moderada a severa	16 casos	94 o/o
e. Hiperuricemia	0 casos	0 o/o

21. Recuento de blancos, fórmula diferencial, hemoglobina y ácido úrico en Leucemias granulocíticas agudas, a su ingreso.

CUADRO No. 7

Blancos	Mieloblastos	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Basófilos	Eosinófilos	Hb	Urico
1200	-	-	-	-	-	-	8	7.2
1250	-	-	-	-	-	-	7	--
1450	-	-	-	-	-	-	10	--
3200	66	0	29	5	0	0	10	--
3500	60	0	40	0	0	0	3.5	1.2
4700	64	0	23	13	0	0	5	2.1
6950	-	-	-	-	-	-	7	--
8900	76	0	24	0	0	0	3.4	--
9850	54	0	40	3	0	3	1.5	1.5
13500	-	-	-	-	-	-	6.5	1.3
37400	-	-	-	-	-	-	8	--
¡&!)	56	3	39	5	0	0	5.6	4.2
47800	94	0	2	4	0	0	6.5	1.9

Del anterior cuadro encontramos:

a.	Leucopenia	9 casos	70.5o/o
b.	Leucocitosis	4 casos	30.0o/o
c.	Anemia moderada a severa	13 casos	100.0o/o
d.	Hiperuricemia	1 caso	7.8o/o

22. Recuento de blancos, fórmula diferencial, hemoglobina y ácido úrico en leucemia Granulocítica Crónica a su ingreso.

CUADRO No. 8

Blancos	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Basófilos	Eosinófilos	Hb	Ac. Urico
33150	56	19	7	7	0	14.5	-
42150	70	28	2	0	0	12	-
64000	-	-	-	-	-	13.6	-
190500	-	-	-	-	-	11.5	-
199500	-	-	-	-	-	7	5.5
224000	-	-	-	-	-	7	2.8
224000	-	-	-	-	-	6	2.7
223750	-	-	-	-	-	9.7	13.0
243000	-	-	-	-	-	10	11.2
286000	60	37	-	-	3	2.4	-
394000	-	-	-	-	-	9	-
436000	48	50	2	0	0	9	-

Del anterior cuadro encontramos:

Leucocitosis moderada a severa	11	casos	100o/o
Anemia moderada	6	casos	54o/o
Hiperuricemia	2	casos	18o/o

23. Recuento de blancos, fórmula diferencial, hemoglobina y ácido úrico en leucemia Linfocítica Crónica.

CUADRO No. 9

Blancos	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Basófilos	Eosinófilos	Hb	Ac. Úrico
35500	14	86	-	-	-	13.5	6.2

TRATAMIENTO LEUCEMIA LINFOBLASTICA

CUADRO No. 10

Edad	Fecha Tx	Tratamiento	Fecha Remisión
14 años	22/ 6/68	P	Sin Remisión
20 años	19/ 8/68	C.O.P	5/10/68
15 años	24/11/68	C.O.P	No establecido
19 años	23/ 8/69	P.P.	No establecido
22 años	28/ 1/70	P.P.	24/ 3/70
38 años	20/ 1/71	P.P.	No establecido
36 años	2/ 4/72	C.O.P	19/ 6/72
13 años	15/ 6/73	P.P.O	31/ 6/73
13 años	18/ 6/73	P.P.C	31/ 7/73
16 años	14/ 6/74	C.O.P	28/ 7/74
15 años	11/ 3/75	C.O.P	No establecido
17 años	20/12/75	C.O.P	19/ 1/76
17 años	24/12/75	C.O.P	23/ 1/76
19 años	18/ 3/76	C.O.P	16/ 6/76
19 años	23/ 3/76	P.P.M	8/ 4/76
27 años	27/11/76	C.O.P	No establecido
20 años	30/ 1/77	C.O.P	No establecido

Siglas de Tratamiento:

C.O.P	=	Ciclofosfamida-Oncovín-Prednisona 10 casos.
P.P.	=	Purinetol-Prednisona 3 casos.
P.P.C	=	Purinetol-Prednisona-Ciclofosfamida 1 caso.
P.P.O	=	Purinetol-Prednisona-Oncovín 1 caso.
P.P.M	=	Purinetol-Prednisona-Metrotexate 1 caso.
P.	=	Prednisona 1 caso.

Nota: En 10 casos se utilizó quimioterápicos que son los indicados en fase de inducción. En 6 casos se utilizó combinación de quimioterápicos, que aunque no son los ideales, son capaces de inducir remisión. En 1 caso se utilizó quimioterapia mínima, debido a la falta de los fármacos adecuados.

24. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Remisión	10 casos	=	58.8o/o
Sin remisión	1 caso	=	5.8o/o
No establecido	6 casos.	=	35.4o/o
Total	17		100o/o

TRATAMIENTO LEUCEMIAS GRANULOCITICAS AGUDAS

CUADRO No. 11

Edad	Fecha Tx	Tratamiento	Fecha Remisión
26 años	24/ 6/68	P	Sin remisión
40 años	20/ 9/68	P.P.	8/11/68
19 años	24/ 4/72	P.P.	Sin remisión
15 años	21/ 8/72	P.P.	Sin remisión
54 años	9/10/72	C	Sin remisión
15 años	26/10/72	P.P.O.	No establecido
46 años	10/ 2/73	P.P.O.	20/ 3/73
19 años	18/12/73	P.P.O	17/ 2/74
15 años	?	P.P.	Sin remisión
20 años	?	P	No establecido
27 años	?	P	Sin remisión
31 años	?	P.P.O	No establecido
56 años	?	C.O.P.	No establecido

Siglas de Tratamiento:

P.P.O	=	Purinetol-Prednisona-Oncovin	4 casos
P.P.	=	Purinetol-Prednisona	4 casos
P	=	Purinetol	3 casos
C.O.P.	=	Ciclofosfamida-Oncovín-Prednisona	1 caso
C	=	Ciclofosfamida	1 caso

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Sin remisión	6 casos	=	46.1o/o
Remisión	3 casos	=	23.2o/o
No establecido	4 casos	=	30.7o/o
Total	13		100o/o

Los medicamentos utilizados no son los más adecuados para el tratamiento de esta variedad de Leucemia, pero son los únicos que existen en nuestro arsenal terapéutico.

TRATAMIENTO LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA

CUADRO No. 12

Edad	Fecha Tx	Tratamiento	Fecha remisión
32 años	30/10/67	R.P.P	30/ 3/68
40 años	25/ 9/68	R.	30/10/68
27 años	25/ 5/69	R.M.	12/ 6/69
21 años	30/11/70	M.	Sin remisión
67 años	21/ 2/72	M.	16/ 3/72
60 años	30/ 5/74	R.	16/ 6/74
87 años	5/ 2/75	R.	10/ 3/75
51 años	9/12/75	R.	No establecido
49 años	26/ 6/77	M.	1/7 /77
16 años	?	M.	No establecido
33 años	?	M.	Sin remisión

Siglas de tratamiento:

M.	=	Melfalán	5 casos
R.	=	Radioterapia	4 casos
R.M.	=	Radioterapia-Melfalán	1 caso
R.P.P.	=	Radioterapia-Purinetol-Prednisona	1 caso

26. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Remisión	7 casos	=	63.6o/o
Sin remisión	2 casos	=	18.2o/o
No establecido	2 casos	=	18.2o/o
Total	11		100o/o

Nota: El único paciente con Leucemia Linfocítica crónica no recibió tratamiento, por considerarse que sólo necesitaba observación.

27. COMPLICACIONES LEUCEMIAS AGUDAS

a. Infección:

Bronconeumonía:	8	
Sepsis por Pseudomona:	1	
Absceso parotídeo:	1	
Total	10	= 34o/o

b. Hemorragia:

Retiniana e intestinal:	1	
Hemoperitoneo:	1	
Total	2	= 7.4o/o

c. Pancitopenia por tratamiento 1 = 3o/o

d. Insuficiencia Cardíaca: 1 = 3o/o

e. Sin complicaciones: 16 = 53.3o/o

28. COMPLICACIONES LEUCEMIAS CRONICAS

a. Infección:

Bronconeumonía	2	= 16.8o/o
T.B. pulmonar	1	= 8.3o/o
Gastroenterocolitis	1	= 8.3o/o
Total	4	33.4o/o

b. Insuficiencia hepática 1 8.3o/o

c. Hemorragia (epistaxis) 1 8.3o/o

d. Sin complicaciones 6 50o/o

CONCLUSIONES

1. Las leucemias son más frecuentes en el sexo masculino.
2. Las leucemias predominan en el grupo étnico ladino debido a la poca afluencia del grupo indígena a los hospitales.
3. Las leucemias en general, son más frecuentes en adultos jóvenes, correspondiendo al 78.5o/o a pacientes menores de 40 años.
4. En todos los tipos de leucemia, su incidencia es más elevada en adultos jóvenes excepto en la Leucemia linfocítica crónica.
5. La leucemia más frecuente es la Linfoblástica existiendo predominio de las leucemias agudas sobre las crónicas.
6. No se encontró una relación causal entre la ocupación de los pacientes y la presente patología.
7. Los síntomas y signos más frecuentes en leucemias agudas fueron adinamia y palidez, hemorragia, fiebre y dolor articular.
8. Los signos y síntomas más frecuentes en leucemias crónicas fueron masa en hipocondrio izquierdo, adinamia y palidez.
9. La hepatomegalia es más característica de la Leucemia mielocítica crónica.
10. La esplenomegalia es signo común de las leucemias crónicas.

11. 65o/o de los pacientes con Leucemias agudas consultan durante los 2 primeros meses del inicio de los síntomas.
12. El 75o/o de los pacientes con Leucemias crónicas consultan después de los 6 meses del inicio de síntomas.
13. El diagnóstico del 86o/o de los casos se estableció durante los primeros 10 días de hospitalización, indicando manejo rápido para establecer el diagnóstico.
14. Las leucocitosis severas están presentes en el 100o/o de leucemias crónicas; moderadas, en el 75o/o de la Leucemia linfoblástica y en menos evidente en la Leucemia mieloblástica.
15. El 69o/o de la Leucemia mieloblástica, 29.5o/o de Leucemia Linfoblástica se manifestó en forma subleucemica.
16. La anemia es común en las leucemias agudas.
17. El hecho de no poder establecer fecha de remisión en el 35.4o/o de la Leucemia linfoblástica, 30.7 de la Leucemia mieloblástica y 18.2o/o de la Leucemia granulocítica crónica indica una falta de control en las papeletas clínicas.
18. Ninguno de los pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloblástica recibió tratamiento adecuado por no encontrarse los medicamentos adecuados en el hospital; pese a ello se obtuvo remisión en el 23.1o/o.
19. La Leucemia linfoblástica tiene mejor respuesta terapéutica que la Leucemia mieloblástica.
20. La Leucemia granulocítica crónica responde generalmente a

la terapéutica.

21. La infección es la complicación más frecuente. Es interesante que sólo en 1 caso hubo pancitopenia por tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Aksoy Muzaffer, Erdem Sakir, Dincol Guncay. LEUKEMIA IN SHOE WORKERS. June 1,974. Pág. 838-839.
2. Cecil Loeb. TRATADO DE MEDICINA INTERNA. Tomo II novena edición en español. 1,977. Pág. 1,767-1,780.
3. Collier A. M.D. and Leter H. Wiernik M.D., COMBINATION CHEMOTHERAPY OF ADULT ACUTE LYNPHOCYTIC LEUKEMIA, Clinical Pharmacology and Therapeutics vol. 19; N 12 pp 240-244.
4. P. Farreras Valenti, MEDICINA INTERNA tomo II, 1970 pág. 501-523.
5. Harvey R. Gralnick, M.D. and Henry K. Tan. HUMAN PATHOLOGY, volumen 5 November 1,974. ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA pág. 661-662.
6. Harrison. MEDICINA INTERNA. 1,971. pág. 1855-1865.
7. Hutter John M.D. Asociated Director of Oncology et al, PROTOCOL FOR TREATMENT OF ACUTE LEUKEMIA, August 1975; The childrens Hospital 1056 East 19 th Avenue Denver, Colorado.
8. Monfardini Silvio. Gee Timothy. Cancer 1973. SURVIVAL IN CHRONIC MIELOGENOUS LEUKEMIA pag 495-497.
9. TREATMEN OF ACUTE LEYMPHOBLASTIC LEUKEMIA British Medical Journal. August 1977 pág. 495-497.
10. Rodríguez Sandra LEUCEMIAS AGUDAS tesis de graduación. Mayo 1978.

11. Wintrobe Maxwel, Clinical Hematology, Published in Great Britain by Henry Kimpton publisher, London. Printed in the United States Of America, Seventh edition 1974.

J. Castillo
 Br: Juan Francisco de Jesús Castillo Estrada.

Federico Sánchez
 Asesor.
 Dr. Federico Sánchez.

Mario Alberto Figueroa
 Revisor
 Dr. Mario Alberto Figueroa.

Julio de León Méndez
 Director de Fase III
 Dr. Julio de León Méndez.

Baúl A. Castillo
 Secretario General
 Dr. Baúl A. Castillo.

Vo.Bo.
Rolando Castilla Montalvo
 Decano
 Dr. Rolando Castilla Montalvo