

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**MANEJO DEL PACIENTE CON
LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA**

Resultados Terapéuticos obtenidos en el
Hospital Roosevelt de Guatemala
de Enero de 1966 a Enero de 1980

TESIS

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

Por

BENJAMIN CARCAMO GARCIA

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

PLAN DE TESIS

1.	INTRODUCCION	1
2.	ANTECEDENTES	3
3.	OBJETIVOS	17
4.	HIPOTESIS	19
5.	MATERIAL Y METODOS	21
6.	PRESENTACION DE RESULTADOS	23
7.	DISCUSION DE RESULTADOS	45
8.	CONCLUSIONES	49
9.	RECOMENDACIONES	51
10.	BIBLIOGRAFIA	53

la radioterapia durante la fase refractaria a la quimioterapia era un riesgo de sería mielodisplasia. (27,6)

A principios de 1942, el 32P preparado en el ciclotrón del Ilnick Road Institute of Radiology, por bombardeo de Fósforo 32P fue utilizado para el tratamiento de pacientes. Desde entonces se han utilizado como tratamiento primario de LMC en diversas instituciones tales como la División Hematológica del Washington University School of Medicine por más de 10 años y un estudio publicado en esta institución (1959) mostró una sobrevida promedio para los pacientes tratados de 33.5 meses con una sobrevida media de 12 meses. (28)

La radioterapia para el tratamiento de la fase crónica de LMC puede ser administrada por irradiación al bazo, la totalidad del cuerpo o por medio de irradiación extracorpórea de la sangre. (39,27) En éstos, la irradiación al bazo es la técnica más usada a una dosis inicial de 50-75 rads en días alternos con reducción posterior de la dosis de acuerdo a la respuesta hematológica. En un estudio nacional Arriaga reportó un promedio de 25.4 días para el tratamiento completo con una dosis total que varió de 650-1050 rads.

BUSULFAN:

En 1953 Haddow, Timmis y Galton introdujeron el Busulfan en el tratamiento de LMC. El alto porcentaje de éxito que se obtuvo entonces con esta droga (98 o/o de respuesta: Pawelsky, 1968), comparada con la simplicidad y conveniencia de su uso, llevó a la extensión del busulfán como tratamiento de elección para LMC y poco a poco fueron menos los pacientes a los que se les aplicó radioterapia como tratamiento inicial. (33).

Un estudio controlado de radioterapia versus busulfán (41) mostró una sobrevida media de 28 y 39.5 meses respectivamente. El tratamiento con irradiación externa corrigió la esplenomegalia, leucocitosis y anemia, y mejoró grandemente la vida. Sin embargo, mientras 32 de los 54 pacientes irradiados eventualmente recibieron busulfán porque el control fue insatisfactorio, solo 4 de los 48 pacientes tratados con busulfán recibieron radioterapia. Este estudio fue criticado porque comparó busulfán administrado en una base

continua, con irradiación administrada a largos intervalos: de este modo la cuenta leucocitaria de los pacientes irradiados fluctuó mucho más que la de aquellos que recibieron busulfán. (33) Aunque el estudio no es una comparación válida de los dos agentes terapéuticos per se, como el busulfán con la radioterapia en la manera en la que cada cual es igualmente administrado.

El busulfán es administrado en una sola dosis oral diaria de 4 mg en adultos (0.0625 mg/kg/día). En caso de niños o pacientes con trombocitosis debida a mielofibrosis tratados con busulfán, la dosis debe ser reducida. Muy ocasionalmente, en presencia de leucocitosis en grandes que llevan a hiperviscosidad de la sangre con hemorragia sistémica o priapismo se hace necesario bajar rápidamente la cuenta de blancos (RB). En estos pacientes se administra una dosis única de busulfán 1-2 mgs/kg y no se administra nuevamente la droga hasta después de 4 semanas en que se reinicia a las dosis usuales. (35) El efecto sobre los leucocitos es generalmente evidente dentro de unas 2-3 semanas en la mayoría de los pacientes y el espacio de tiempo necesario para la normalización de el RB es una función exponencial de la leucociteria inicial. Cuando están presentes, la disminución del número de células inmaduras y la mejoría de la anemia y trombocitosis siguen una corrección paralela al número de leucocitos. (27) Si la cuenta no empieza a descender a la 4ta. semana se aumenta la dosis a 6 mgs diarios. (39) La evolución de la esplenomegalia es otro parámetro importante en la valoración de la respuesta terapéutica, y por lo general comienza a disminuir a partir de 2-3 semanas, continuando la regresión celular después de la suspensión de la droga. La persistencia de esplenomegalia ha sido señalada como de mal pronóstico. (39,28)

Precozmente aparecen también efectos subjetivos como sensación de bienestar y aumento del apetito, incluso antes que los efectos sobre la organomegalia y los valores de hemoglobina. (27)

La dosis utilizada de 4 mgs diarios puede ser continuada con relativa tranquilidad hasta que la cuenta llega a 15,000-20,000/mm³, momento en que la droga debe ser suspendida o reducida a dosis de mantenimiento, ya que la declinación del RB continúa por periodos de 15 días a 3 meses después de la omisión del busulfán con el consiguiente peligro de pancitopenia. (39,27)

La manera de conducir el tratamiento a partir de este momento ya sea manteniendo una pequeña dosis de mantenimiento durante la llamada fase de reducción bien con suspensión de la droga y reiniciación de la misma con la reaparición de leucocitosis entre 50 y 100,000/mm³, de signos clínicos de hipermetabolismo y/u organomegalia, no tiene todavía una respuesta definitiva. (39,27)

La duración de la remisión cuando el tratamiento es suspendido en este momento es completamente variable, pero en promedio es más de 6 meses cuando la cuenta leucocitaria ha sido reducida a menos de 10,000 x 3mm³. (39) Se han observado varias remisiones en pacientes en quienes niveles bajos o moderados de neutropenia han sido inadvertidamente inducidos. La hipoplasia inducida con busulfán puede prolongarse indefinidamente y los posibles peligros de la neutropenia y trombocitopenia severas son tales que estos niveles son mejor evitados. (39)

El número de cursos de busulfán que pueden darse con el método intermitente parece poco limitado desde todo punto de vista práctico. Se ha observado una tendencia de la duración de la remisión a declinar con repetidos cursos de terapia pero este no es siempre el caso. Las reacciones tóxicas severas al busulfán son poco comunes; aparte de mielosupresión incluyen el "wasting syndrome" (anorexia, fatiga, debilidad, malestar, hipotensión, pérdida de peso, náuseas, vómitos, pigmentación anormal de la piel y diarrea), amenorrea, pigmentación anormal de la piel y el pulmón busulfánico; pero pacientes tratados con terapia intermitente son menos comunes, observándose hiperpigmentación de la piel después de múltiples cursos de busulfán. (39)

Pacientes con terapia de mantenimiento tienen que ser vistos y su sangre examinada con frecuencia, a intervalos regulares, para el ajustamiento de la dosis así como para detectar precozmente el desarrollo de citopenia. La capacidad del busulfán de inducir pancitopenia y severa aplasia es menos que impredecible y puede desarrollarse después de largos períodos de tratamiento y control satisfactorio. La mayoría de efectos serios se han reportado en pacientes que recibían dosis de mantenimiento.

En años recientes esquemas de tratamiento con busulfán a altas dosis han sido abogados. Este concepto no es nuevo. Algunos de los

pacientes en la serie original de Galton (1953) recibieron dosis del orden de 100-150 mgs en sucesión cerrada, sin embargo, debido a la gran toxicidad de éstas demostraron, este esquema terapéutico fue abandonado, dando lugar a que evolucionara el patrón actual de dosis baja. (35)

Sullivan en 1977 describió los efectos de altas dosis de busulfán administradas en períodos de 24-48 horas. Y aunque este régimen fue eficaz para reducir el RB, era poco diferente al de Galton, la náusea fué común y la mielosupresión fue tal que el tratamiento no pudo ser repetido por intervalos de menos de 6 semanas.

En 1978 Douglas et al sostuvieron que la toxicidad era función, no solo de la dosis, sino también de la duración a la exposición, y que altas dosis únicas a intervalos adecuados podían llegar a producir un definido y controlable grado de citotoxicidad y evitar el daño acumulativo de administración continua. Supuso además que dicho esquema terapéutico podría eliminar la inhibición que producía el clono de células Ph⁺ sobre la médula remanente normal, favoreciendo un aumento de la población de células Ph⁻ que llevara a remisiones más prolongadas.

En una serie de 19 pacientes, la fase crónica de la enfermedad fue controlada con busulfán administrado en dosis únicas de 50-100 mgs cada dos semanas. Aunque no hubo un aumento significativo de la incidencia de células Ph⁻ en la médula ósea, remisión de una mejor calidad hematológica fue obtenida más rápidamente que con la terapia convencional y el paciente promedio presentó una virtual ausencia de manifestaciones tóxicas. Douglas recomendó -basado en su estudio- un régimen intermitente de dosis alta como un método superior de administración del busulfán. (11)

Después del busulfán, aparecieron múltiples drogas que administradas solas, combinadas o en diversos esquemas terapéuticos, controlaban eficazmente la fase crónica de LMC. Sin embargo, la mayoría de éstas no han sido adecuadamente comparadas con el busulfán como para comprobar superioridad sobre éste.

DIBROMANITOL

Es una de las pocas drogas aparte del busulfán evaluada extensamente. La dosis ideal en la fase de inducción es de 5mg/kg/día. (27) El efecto sobre los leucocitos se observa más precozmente con el

busulfán y puede ser notado desde la 1a. semana de tratamiento. La mielotoxicidad no es tan grave como la del busulfán, pero la acción sobre las plaquetas ha sido factor limitante en algunos casos (Rammanan e Israels) aunque ha sido reversible con la reducción o suspensión de la droga. Otros efectos tóxicos ocasionalmente observados son alopecia, pigmentación anormal de la piel, rash, hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales y menstruales. (27) La sobrevida con este medicamento ha sido aproximadamente la misma que con el busulfán y su falta de superioridad lo coloca únicamente como una alternativa a éste. (39)

HIDROXIUREA

Esta droga ha sido poco usada, pero es uno de los quimioterápicos más efectivos en el tratamiento de LMC. Puede usarse en el tratamiento inicial con efectos sobre el control de la enfermedad y sobrevida del paciente semejantes al busulfán, y con la ventaja de producir una respuesta más rápida y una mielotoxicidad menos acusada, prácticamente siempre reversible tras la suspensión de la droga. La rápida acción leucopenizante que puede ser observada tras 24 horas cuando se usa por vía endovenosa o de 3 a 7 días cuando se usa por vía oral, coloca esta droga como tratamiento de elección en los casos con elevada leucocitosis o aumento considerable de las células blásticas disminuyendo los riesgos de las complicaciones relacionadas con la leucostasis. Su uso durante la fase refractaria a los agentes alquilantes y cuando éstos han llevado a una prolongada trombocitopenia, está justificada en vista de que no hay reacción cruzada con estos medicamentos. (34)

OTROS AGENTES QUIMOTERAPEUTICOS

Entre los agentes alquilantes, el Melfalán parece ser tan eficaz como el busulfán, pero la experiencia con esta droga es relativamente limitada. (13) La Mostaza de uracilo y la ciclofosfamida son de eficacia inferior al busulfán, (27,33,39) la proporción de respuestas consideradas regulares o buenas con la mostaza de uracilo y ciclofosfamida fueron del orden de 75% y 39% respectivamente. El dihidrobusulfán parece tener eficacia y toxicidad paralelas al busulfán. (27). El Cloramibucil tiene acción muy limitada en ese tipo de leucemias: Rundles et al obtuvieron doce respuestas comparables al tratamiento con busulfán en 21 pacientes tratados con ésta droga. (27) La 6-Mercaptopurina (6MP)

posee una eficacia muy limitada tanto en el tratamiento de la fase inicial como durante el mantenimiento. Un estudio conducido por Southeastern Center Chemotherapy Study Group reveló una proporción de sólo 33% de respuestas consideradas buenas o excelentes. La Tioguanina (GTG) fue utilizada por Spiers en el tratamiento de 7 pacientes con el objetivo de producir intensa hipoplasia medular y eventualmente reducir de forma apreciable la población de células Ph+ en favor de una repoblación por células Ph-. Aunque este objetivo no fue alcanzado, el efecto de esta droga fue por lo menos equivalente al Busulfán durante la fase inicial del tratamiento. (34) Vincristina, Velvan y 6-Azauridina revelaron también resultados muy inferiores a la terapia convencional. (27)

ESPLENECTOMIA

La esplenectomía ha sido indicada para tratar el hiperesplenismo, infarto esplénico, dolor intestinal y problemas mecánicos graves en LMC. (27) Aunque su uso estuvo limitado en los últimos 25 años debido a su alta mortalidad y frecuencia de infección y hemorragia posoperatorias, con el uso de técnicas estandarizadas, el avance de la quimioterapia y el adecuado uso de antibióticos y transfusiones plaquetarias, la mortalidad ha disminuido desde los años 60. Un estudio publicado por McBride (1977) muestra una mortalidad posoperatoria de 26% para pacientes esplenectomizados por diversas causas entre 1961 y 1973, mientras que para un grupo de 31 pacientes en que se efectuó esplenectomía profiláctica en fase temprana de la enfermedad la mortalidad fue de 0%, además la sobrevida fue mayor que para el primer grupo de pacientes y que para otro grupo que no fue esplenectomizado tratado en el mismo período de tiempo. (19)

Se ha sugerido que una significativa fracción de la masa granulocítica puede residir en el bazo. La proposición de que el bazo puede ser un sitio preferencial para la localización y proliferación de clones blásticos, que pueden eventualmente llevar a una transformación blástica sistémica, ha sido apoyada por los hallazgos de aneuploidia más frecuente en el bazo que en la médula en estudios citogenéticos al momento del diagnóstico. Esto ha elevado las interrogantes sobre los efectos de la esplenectomía temprana sobre el curso subsecuente de la enfermedad.

En 1976 Ihde et al publicó los efectos de la esplenectomía temprana sobre el curso de la enfermedad en una serie de 32 pacientes. Los pacientes esplenectomizados tuvieron una sobrevida media después del diagnóstico de 60 meses. Sin embargo, la sobrevida media de los

pacientes operados dentro del primer año del diagnóstico (44 meses), no fue diferente de la obtenida en 120 pacientes Ph+ tratados durante el mismo período de tiempo (42 meses). Después de la transformación blástica de la enfermedad los pacientes esplenectomizados sobrevivieron un poco más, respondieron más frecuentemente a las transfusiones plaquetarias y evitaron la morbilidad de la esplenomegalia masiva vista en 30% de los pacientes tratados sin esplenectomía. Sin embargo, la respuesta a la quimioterapia de la fase blástica no fue mejorada. (14)

LEUCOFORESIS:

Esta técnica de tratamiento es considerada experimental (39,22,27). El empleo de separadores de células de flujo continuo en leucoaféresis semanales intermitentes, o bajo forma de series intensivas, producen la reducción del número de leucocitos, disminución parcial de la organomegalia y mejoría de los síntomas como el malestar, la fatiga y la anorexia. La médula ósea, sin embargo, permanece hiperplásica y la llamada remisión completa no ha sido obtenida. Observaciones en pequeño número de pacientes sugieren que la incidencia de la fase blástica permanece inalterada. Este tratamiento es costoso, molesto y de resultados inferiores a la quimioterapia. (27,33)

INMUNOTERAPIA:

Sokal y sus colegas de Búfalo reportaron (1973) un estudio no controlado de inmunoterapia en 15 pacientes LMC no controlados en su fase crónica. El paciente recibió quimioterapia antileucémica y repetidas inyecciones intradérmicas de BCG mezclada con células cultivadas derivadas de un paciente con LMA y un paciente con LMC que sufría metamorfosis. Ambas líneas celulares habían asumido características linfoides in vitro y ninguna línea fue Ph+. La supervivencia de estos pacientes fue significativamente mejor que las series de pacientes controlados anteriormente en esta misma institución (más de 6 años). Estos resultados preliminares merecen nueva evaluación en un estudio prospectivo controlado, pero la evidencia es insuficiente para que la inmunoterapia sea recomendada para pacientes LMC salvo en el contexto de tal estudio. (27,33)

TRATAMIENTO DE LA FASE ACELARADA O BLASTICA DE LMC:

En el 80% de los casos, en cualquier momento del curso de la enfermedad, usualmente en un promedio de 30 a 36 meses, la previamente controlada y de otra manera fase benigna, se complica con

eventos químicos y morfológicos que han sido variadamente descritos como la fase acelerada o blástica de la enfermedad. Algunos de éstos tendrán una transformación explosiva con rápido incremento de células blásticas en la sangre periférica con neutropenia y trombocitopenia concomitantes, cuadro que ha sido llamado crisis blástica aguda. El curso es fulminante, la respuesta a la terapia excepcional y la muerte dentro de las 6 semanas es común.

La Fase Blástica de LMC representa una de las formas más refractarias de leucemia. Aunque inicialmente se supuso que LMC en Fase Blástica no era mas que una progresión de LMC a LMA, actualmente es un hecho aceptado que la transformación blástica de LMC es un evento heterogéneo explicado por la existencia de una célula madre pluripotencial que podría transformarse en mieloblasto o linfoblasto. Cerca del 50% de los casos desarrollan un cuadro hematológico que asemeja una de novo LMA. En 30% las células blásticas poseen características morfológicas o bioquímicas usualmente asociadas a linfoblastos, tales como Acido Peryodico de Shiff positivo (PAS) (30% de casos), Sudán Negro B+, Fosfatasa Alcalina de los leucocitos elevada, relación núcleocitoplasmática aumentada, Terminal Dioxinucleotidil Transferasa (TdT) y ADN Polimerasa elevados, y en fecha más reciente (Walters, 1978) Antígeno Común All (cALL)-antígeno presente. Tal heterogenicidad de las células blásticas hace concebible que un régimen de drogas pueda ser conveniente para una forma de la enfermedad y no para otra. (6,17,22,37)

Regímenes conocidos como efectivos para el tratamiento de LMA tienen un efecto marginal en la fase blástica de LMC con pocas remisiones y casi ninguna remisión completa. En 1976 Canellos señaló en 218 pacientes tratados con diversos programas combinados por diversos autores, un 24.8% de remisiones completas o parciales. Casi todos estos regímenes estuvieron complicados con prolongada mielosupresión e infección. En una revisión similar (Monoley, 1978) de 63 pacientes tratados con una variedad de tratamientos, solo 2 remisiones completas y 15 remisiones parciales fueron obtenidas y la supervivencia media fue de 10 semanas con una variación de 1-72 semanas, resultados comparables a los de otros observadores. Recientemente el reconocimiento de algunos pacientes en crisis blástica con características linfoblásticas ha acrecentado las esperanzas de que la quimioterapia designada para LLA (vincristina y Prednisona) podría llevar a más y prolongadas remisiones.

Un programa desarrollado en el National Cancer Institute (Bethesda) emplea vincristina, 1.4 a 2.0 mg/m² de superficie corporal IV semanalmente y prednisona, 60 mg/kg/día por 5 días. El mantenimiento de la remisión puede obtenerse ya sea con hidroxiurea, 0.5/gms/día o 2 veces por semana, o con metrotexate 15-25 mg/m²/mes con dosis mensuales de vincristina hasta evidencia de refractoriedad de la enfermedad. Este programa ha sido usado en 50 pacientes en la fase blástica de LMC (Canellos, 1977) obteniendo 16 remisiones que incluían 8 remisiones completas. En esta misma serie, 9 de 18 pacientes con características linfoblásticas obtuvieron remisiones parciales o completas en contraste con 7 de 32 casos de crisis mieloblástica. Líneas hipodiploides predominaron en 10 de los 50 casos, 7 de estos (70 o/o) tuvieron una remisión hematológica con vincristina y prednisona. (7)

En 1976 Canellos publicó un estudio en que comparaba el uso de vincristina-prednisona Vrs arabinósido de citosina-6-tioguanina en la fase blástica de LMC. De 19 pacientes tratados con el primer esquema 7 remisiones fueron obtenidas (37 o/o) incluyendo 2 remisiones completas, mientras que en el grupo ARA-C/6-TG se obtuvieron 4 remisiones en los 13 paciente tratados (30 o/o). La sobrevida media para los que respondieron fue de 8 meses, en comparación a 1-2 meses para los que no respondieron. (7)

Un avance adicional en el tratamiento de la fase blástica de LMC ha sido el uso de TdT para designar los casos que pueden ser tratados con vincristina-prednisona. Marks en 1978 señaló que una tercera parte de los pacientes en crisis blástica a los que se les investigó TdT eran positivos. En su serie de 22 pacientes, ninguno de los 9 pacientes TdT respondió, mientras que 8 de los 13 TdT⁺ respondieron con una remisión completa a la terapia V/P. La morfología de las células blásticas (linfoblásticas Vrs mieloblásticas) no tuvo una correlación significativa con cualquiera de las respuestas o con la presencia de TdT. En base a sus resultados Marks sugirió que la presencia de la enzima TdT, más que la morfología linfoblástica era la que definía la respuesta a V/P, por lo que éste tratamiento debía ser limitado a pacientes TdT⁺. (17)

Sin embargo, Monoley (1978) señaló que desde un punto de vista práctico era aún temprano para evaluar la utilidad clínica de la dosificación de TdT y también pocos casos de crisis linfoblásticas habían sido tratados con quimioterapia para LLA como para determinar la velocidad y duración de las remisiones con dicho programa. Este autor sugiere tratar todos los pacientes con crisis linfoblásticas, ya sean TdT⁺

o TdT⁻ con vincristina y prednisona solo por 2-3 semanas. Si la remisión no es inducida en ese lapso, cambiar a COAP (Citoxan, oncovin, arabinósido de citosina y prednisona) y administrarlo por 5 días en ciclos de 8 horas. (2) Aunque los períodos de remisión completa han sido pocos, se han obtenido relativamente largos períodos de remisión parcial, y severa toxicidad, como ocurre con tratamientos más agresivos ha sido evitada.

En la Crisis Blástica Aguda el riesgo de leucostasis fatal en los vasos cerebrales es grande y terapia intensiva debe ser inmediatamente empleada. Aparte de la hidratación, el uso de hidroxiurea a la dosis de 50-75 mg/kg/día ha sido efectiva para reducir la cuenta de blancos y el número de blastos, la dosis debe ser ajustada frecuentemente según la respuesta hematológica. (32) También ha sido utilizada la ciclofosfamida IV (20 mg/kg). Esta terapia debe acompañarse con el uso de alopurinol para evitar la hiperuricemia. Sí hay evidencia clínica de hemorragia del SNC con o sin hemorragia retiniana, irradiación cerebral completa puede ser empleada. La leucemia meníngea es sensible además al metrotexate intratecal (12-20mg/m²) seguida, 24 horas después, de leucovorin (12-20 mg/m²) ya sea por administración IM única o administrado IM o PO en 4 dosis divididas por día en uno o dos días. En lugar del metrotexate, el arabinósido de citosina puede ser también empleado intratecalmente (30-75 mg/m²). (31)

Nuestra presente incapacidad para posponer indefinidamente la metamorfosis, o para tratarla efectivamente usando técnicas desarrolladas para las de novo leucemias agudas, impulsa el estudio de muchas nuevas técnicas. Spiers et al en 1976 propuso la siguiente: 1. Cosecha por medio de un separador celular y almacenamiento citogenético de unidades que formarán colonias de la sangre periférica ("Buffy Coat"). 2. Normalización de la cuenta leucocitaria con el uso de hidroxiurea. 3. Esplenectomía para remover lo que probablemente es un sitio favorable para el desarrollo de clones de células leucémicas aneuploides. 4. Quimioterapia con dos drogas antimetabólicas con las que se pretende evitar los efectos selectivos adversos y posiblemente mutágenos del busulfán y quizás asegurar que cuando la metamorfosis ocurra, las células anaplásicas sean menos resistentes a los agentes alquilantes que en los pacientes usualmente tratados con busulfán. 5. Posteriormente en el curso de la enfermedad cuando un firme diagnóstico de metamorfosis sea hecho: Destrucción total de la médula ósea con los agentes indicados en la fig. 1. 6. Posteriormente el paciente es autoinjertado por la

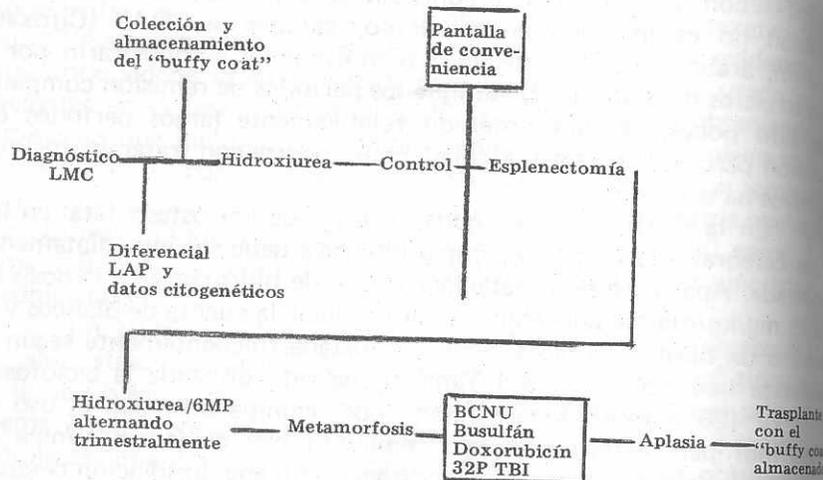


Fig. 1

Abreviaturas: 6MP 6--Mercaptopurina. BCNU Carmustine (Bi-2-cloroetil-1-nitrosurea). 32P Radiofósforo. TBI Sangre total Irradiada. (32)

reinfusión de sus colonias de formas celulares propias previamente almacenadas ("Buffy Coat"), con el objeto de restaurar el statu quo que existía al momento del diagnóstico. (33)

La continúa investigación con estas novedosas y variadas técnicas provee un constante flujo de información que contribuirá en un futuro a un conocimiento más profundo de la biología de esta enfermedad.

APORTE DE ESTUDIOS NACIONALES:

"LEUCEMIAS"

Revisión de 64 casos diagnosticados en H. GSJDD de 1960-1966 Fernando Sarti Figueroa. Agosto de 1966. (30)

LMC fue la leucemia más frecuentemente observada (39.6 o/o) siendo la edad media de los pacientes de 41 años y la relación de sexo 5M:4F. Los síntomas más frecuentemente observados fueron: Llenura abdominal 80 o/o, astenia 76 o/o, dolor óseo 56 o/o, fiebre 32 o/o. El hallazgo clínico más frecuente fue esplenomegalia que se observó en el

100 o/o de los pacientes. Anemia moderada fue observada en el 80 o/o y RB mayor de 50,000 se presentó en el 88 o/o de los casos.

"TRATAMIENTO DE LMC CON IRRADIACION AL BAZO"

Revisión de 25 casos de LMC tratados en el Hospital Roosevelt e Incán entre 1958 y 1966 con radioterapia al bazo con dosis inicial de 50-75 rads en días alternos. Carlos Manuel Arriaga Escobar. 1967. (3)

Este estudio mostró una remisión de la sintomatología y del cuadro hematológico a los 25 días de tratamiento concluyendo que la irradiación al bazo con dosis mínimas de radiación en días alternos, eran el tratamiento de elección para LMC por su buen efecto terapéutico, por su inocuidad y adaptarse bien a las condiciones hospitalarias del país. Sin embargo, en esta serie --a pesar de abarcar 8 años--, la mayoría de los pacientes habían sido tratados en los últimos 2 años por lo que solo habían recibido un curso terapéutico. No se relacionó la radioterapia con series de otros esquemas terapéuticos y no se tomó en cuenta el curso que siguió la enfermedad ni la sobrevida obtenida en pacientes tratados con este régimen. Estudios posteriores han demostrado que aunque la respuesta inicial a la radioterapia es buena, posteriormente las recaídas se van haciendo más frecuentes y las remisiones más difíciles de conseguir. Actualmente las investigaciones han terminado por demostrar la superioridad de la quimioterapia sobre la radiación dejando esta última como un recurso paliativo para aliviar la esplenomegalia gigante dolorosa y cuando se requiere bajar rápidamente la cuenta leucocitaria. (32)

"LEUCEMIA INFANTIL"

Revisión de 18 casos diagnosticados en Pediatría del H. GSJDD de 1965-1970.

Julio Augusto Toledo Godoy. 1974. (36)

Este estudio abarca múltiples facetas de la leucemia infantil, sin embargo, olvida tomar en cuenta la clasificación de las leucemias al analizar los datos por lo que sus resultados son inespecíficos y de poca utilidad.

En su muestra de 18 casos de pacientes menores de 12 años no se encontró un solo caso de LMC, sin embargo, la serie es tan pequeña que este dato es poco útil.

"INCIDENCIA DE LA LEUCEMIA EN EL HOSPITAL ROOSEVELT EN 1974"

32 casos

Juan Jaime Morales Ramírez. 1977. (24)

Este estudio contempla incidencia, epidemiología, sintomatología y hallazgos físicos encontrados en la leucemia en general. Sin embargo, sus resultados son poco específicos.

En su muestra de 32 casos le correspondió a LMC el 12.5 0/0 de los casos ocupando el 3er. lugar en frecuencia.

"LEUCEMIA EN NIÑOS"

28 casos H.GSJDD

José Sergio Aguilar Hernández. 1979. (1)

En esta serie, de 28 pacientes menores de 12 años, un caso correspondió a LMC (3.57 o/o), desafortunadamente el tratamiento instituido y los resultados obtenidos no fueron especificados.

"LEUCEMIAS AGUDAS Y CRONICAS EN EL ADULTO"

Revisión de 46 casos diagnosticados en el H.GSJDD.

Juan Francisco Castillo Estrada. 1979. (8)

Es el estudio nacional más útil y mejor encaminado de los presentados. Analiza la enfermedad desde distintos puntos de vista sin embargo, al entrar al manejo del paciente, el análisis se limita a mencionar las drogas utilizadas y la respuesta inicial pero no relaciona estos resultados con los esquemas terapéuticos utilizados.

En esta serie, de 9 casos de LMC estudiados (26 o/o de todas las leucemias) 5 recibieron Melfalán, 4 Radioterapia, uno Radioterapia y Melfalán, y uno Radioterapia, 6MP y Prednisona. Se obtuvo remisión en 7 pacientes (63.6 o/o, en 2 no hubo remisión y en 2 no pudo ser establecido.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES.

1. Obtener un conocimiento más profundo de la Leucemia Mielocítica Crónica.
2. Conocer los tratamientos más actualizados de la Leucemia Mielocítica Crónica y sus resultados.
3. Entrar en contacto con una enfermedad que por su mal pronóstico requiere un mayor acercamiento y comprensión médico-paciente.
4. Conocer el manejo del paciente con Leucemia Mielocítica Crónica en el Hospital Roosevelt en el período comprendido entre enero de 1966 y enero de 1980.
5. Realizar un estudio que muestre los resultados obtenidos en el tratamiento de los pacientes con Leucemia Mielocítica Crónica manejados en el Hospital Roosevelt desde enero de 1966 a enero de 1980, y los evalúe en base a estudios actualizados.
6. Mostrar una imagen del manejo del paciente con Leucemia Mielocítica Crónica en el Hospital Roosevelt que contribuya a su perfeccionamiento en base a los conocimientos actuales y en última instancia contribuya a mejorar la vida de estos pacientes.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Al estudiar a los pacientes con Leucemia Mielocítica Crónica tratados en el Hospital Roosevelt desde enero de 1966 a enero de 1980, este estudio se propone:

1. Establecer el estadio clínico de la enfermedad al momento del diagnóstico (Estado Preclínico, Fase Activa, Crisis Blástica).
2. Conocer los medios de diagnóstico que se utilizaron, los medios de diagnóstico de que dispone el Hospital, y los medios de diagnóstico conocidos.

3. Conocer si el diagnóstico fue lo suficientemente específico como para establecer un pronóstico y tratamiento adecuado de la enfermedad.
4. Conocer si se realizaron en los pacientes que entraron en Crisis Blástica estudios especializados para establecer la variedad celular predominante y sus características histioquímicas, de modo que se pudiera encauzar mejor el tratamiento.
5. Conocer el esquema o esquemas terapéuticos utilizados en el Hospital Roosevelt en los últimos 14 años.
6. Conocer la eficacia que esquemas similares mostraron en estudios anteriores.
7. Conocer cuáles fueron las indicaciones del inicio del tratamiento de estos pacientes.
8. Conocer si los esquemas terapéuticos utilizados obtuvieron resultados comparables a los de otros estudios en lo que respecta a:
 - a) Frecuencia, Rapidez y Duración de la remisión de los síntomas.
 - b) Control de la enfermedad.
 - c) Complicaciones del tratamiento.
 - d) Sobrevida alcanzada.
9. Conocer la frecuencia de la instalación de la Crisis Blástica en los pacientes estudiados con LMC.
10. Conocer los esquemas de tratamiento que se utilizaron en las Crisis Blásticas y sus resultados en:
 - a) Frecuencia, Rapidez y Duración de la remisión de los síntomas.
 - b) Complicaciones del tratamiento.
 - c) Sobrevida alcanzada.

HIPOTESIS

1. "LOS MEDIOS DE DIAGNOSTICO DE QUE DISPONE EL HOSPITAL ROOSEVELT SON LOS ADECUADOS PARA ESTABLECER EL DIAGNOSTICO ESPECIFICO QUE CONTRIBUYA A EVALUAR EL PRONOSTICO DEL PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA E INSTITUIR EL TRATAMIENTO MAS ADECUADO".
2. "EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA EN EL HOSPITAL ROOSEVELT ESTA SUJETA A UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO QUE REPRESENTA A LOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS QUE HAN DADO MEJORES RESULTADOS EN OTROS ESTUDIOS".
3. "EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA TRATADOS EN EL HOSPITAL ROOSEVELT EN EL PERIODO COMPRENDIDO DESDE ENERO DE 1966 A ENERO DE 1980, OBTUVO RESULTADOS TERAPEUTICOS SIMILARES A LOS OBTENIDOS EN OTROS ESTUDIOS".

MATERIALES Y METODOS

Fueron incluidos dentro de este estudio todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mielocítica Crónica (LMC) encontrados en los libros de registro de frotos de sangre periférica y Biopsia de Médula Osea de la Unidad de Hematología del Hospital Roosevelt desde el 1 de enero de 1966 al 1 de enero de 1980, y que llenaron los siguientes criterios diagnósticos o la mayoría de ellos. En frote de sangre periférica. Leucocitosis inexplicada mayor de 30,000/mm³, Desviación de la fórmula diferencial hacia la izquierda con presencia de células inmaduras de la serie mieloide, Hemoglobina menor de 10 grs/100 ml. y trombocitosis mayor de 300,000/mm³. En la Biopsia de Médula Osea: Hiperplasticidad, Incremento mieloide a expensas de la serie eritroide y porcentaje de mieloblastos mayor de 10 o/o. Otros: Fosfatasa Alcalina de los Leucocitos (LAP) disminuida, presencia del cromosoma Philadelphia (Ph1) y esplenomegalia.

Se consideró que un paciente presentó CRISIS BLASTICA, cuando después de tener una LMC diagnosticada en base a los parámetros ya mencionados, presentó una cuenta de blastos en el frote de sangre periférica mayor de 30 o/o ó mayor de 50 o/o en el frote de médula ósea.

Para lograr los fines de este estudio de carácter retrospectivo, se utilizó el método deductivo. Se revisaron los registros médicos de todos los pacientes seleccionados, obteniéndose de ellos una serie de datos que resumieron los hallazgos clínicos y de laboratorio de la enfermedad al momento del diagnóstico y en todo el curso de la misma, el tratamiento instituido y los resultados obtenidos. Los datos fueron recopilados por medio de una "Ficha de Recolección de Datos" y posteriormente tabulados y procesados.

La capacidad de hacer consideraciones de tipo pronóstico fue evaluada en base a la especificidad lograda al diagnóstico, y a su vez, ésta fue evaluada por medio de los estudios morfológicos, químicos, histioquímicos, citogenéticos e inmunológicos que fueron realizados en los pacientes estudiados.

El tratamiento instituido en cada paciente se clasificó dentro de las tres tendencias terapéuticas siguientes: Quimioterapia, Radioterapia y Esplenectomía o dentro de los esquemas terapéuticos que resultaron de traslapar todas o algunas de estas tendencias terapéuticas. Cuando en el curso de la investigación se encontró un esquema terapéutico específico predominante, el análisis del mismo se hizo en forma

específica contemplando indicaciones, dosis, vía de administración, duración del tratamiento, y número de cursos terapéuticos si se utilizó una terapia intermitente.

REMISION COMPLETA: Fue definida como el completo aclaramiento de células blásticas de la sangre periférica, el retorno a la normalidad de los recuentos en sangre periférica y el retorno a la celularidad normal de Médula Osea con menos del 5 o/o de Células Blásticas y con desaparición de la organomegalia y los síntomas de la enfermedad.

REMISION PARCIAL: Fue definida como una disminución de los hallazgos clínicos y de laboratorio, pero sin la completa desaparición de los síntomas u organomegalia, y sin un completo retorno a la normalidad de los recuentos de sangre periférica o Médula Osea. (Cuenta de blancos mayor de 10,000/mm³, presencia de algunos blastos en sangre periférica, trombocitosis mayor de 250.000/mm³, etc.).

REFRACTORIEDAD AL TRATAMIENTO: Falta de respuesta dentro de las 4-6 semanas de iniciado el tratamiento.

RECAIDA: Reparición del criterio diagnóstico.

CONTROL DE LA ENFERMEDAD: Período de tiempo desde que se inició el tratamiento hasta que sobrevino la crisis blástica o la muerte.

SOBREVIDA MEDIA: Tiempo alcanzado de sobrevida, ya sea desde la fecha del diagnóstico o del inicio del tratamiento, hasta que sobreviene la muerte en el 50 o/o de los casos.

SOBREVIDA PROMEDIO: Tiempo alcanzado de sobrevida, ya sea desde la fecha del diagnóstico o del inicio del tratamiento, hasta que sobreviene la muerte, dividida entre el número de casos.

Los resultados de cada esquema terapéutico fueron evaluados en base a la respuesta obtenida con el tratamiento en frecuencia, rapidez y calidad de la remisión, duración del control de la enfermedad, frecuencia de refractoriedad al tratamiento y sobrevida alcanzada, además de cualquier otro dato que a su análisis se encontró significativo.

Se analizaron curvas de sobrevida desde la fecha del diagnóstico y de la fecha del inicio del tratamiento de la población total de pacientes y cuando hubo predominio de algún tipo de tratamiento, de este tipo de tratamiento en especial. Se analizaron en estas curvas la sobrevida media y promedio.

Todos estos datos fueron comparados con resultados obtenidos en otras series y su diferencia analizada por medio del método del X². Una diferencia fue considerada significativa cuando la probabilidad (P) fue igual o menor que 0.05.

PRESENTACION DE RESULTADOS

1. PACIENTES

De 413 casos de leucemia diagnosticados desde enero de 1966 a enero de 1980, 50 correspondieron a LMC y los registros médicos de 39 de estos pacientes pudieron ser obtenidos de los archivos del Hospital Roosevelt: 3 continuaban vivos en enero de 1980 (7.7 o/o), 12 habían muerto en control y 24 pacientes (61,5 o/o) se habían perdido: 16 durante el control en consulta externa y 8 por deserción intra-hospitalaria.

Al momento del diagnóstico 43.6 o/o de todos los pacientes se encontraban en la 4a. y 5a. décadas de la vida, el paciente de menor edad tenía 6 meses y el de mayor edad 84 años. Se presentaron 2 casos en niños menores de 2 años y 2 en niños entre los 2 y 5 años. La edad media se estableció en 36 años y la relación de masculinos y femeninos fue de 6.15M : 3.85F (Fig. 2).

El cuadro hematológico al ingreso es mostrado en el cuadro 1. 10 de los pacientes se encontraban en estado preclínico de la enfermedad, 26 en fase activa y 3 en crisis blástica.

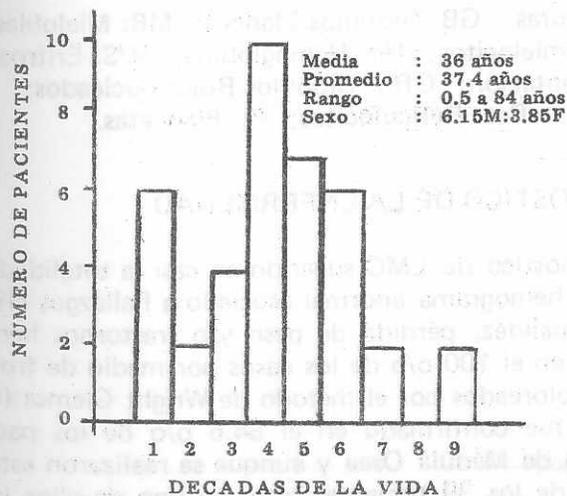


Fig. 2
Distribución de LMC por edades

Cuadro 1
Cuadro Hematológico al Ingreso

	Variación	Media	Promedio
GB	11,550 - 481,000	127,000	165,511
MB	0 - 70 %	3. %	7.41 %
PM	0-- 11 %	2. %	2.8 %
Hb	2.7 - 13.8%	8.4 %	11.86 %
V/S	1 - 86 %	42. %	36.2 %
GRn	0 - 13 %	0. %	1.19 %
Ret	0 - 13 %	0. %	0.36 %
Pt	0 -	Nl.	-

Abreviaturas: GB: Glóbulos Blancos; MB: Mieloblastos; PM: Promielocitos; Hb: Hemoglobina; V/S: Eritrosedimentación; GRn: Glóbulos Rojos nucleados; Ret: Reticulocitos; Pt: Plaquetas.

2. DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico de LMC sugerido en casi la totalidad de los pacientes por un hemograma anormal asociado a hallazgos clínicos tales como astenia, palidez, pérdida de peso y/o trastornos hemorrágicos, fue establecido en el 100 o/o de los casos por medio de frotos de sangre periférica coloreados por el método de Wright Giemsa (Cuadro 2). El diagnóstico fue confirmado en el 84.6 o/o de los pacientes por frote o cuáguulo de Médula Osea y aunque se realizaron estudios citogenéticos en 8 de los 39 pacientes, solo en uno de ellos los cultivos celulares crecieron y pudo ser identificado el cromosoma Philadelphia (Ph).

Cuadro 2
Medios de Diagnóstico para LMC conocidos, disponibles en el Hospital Roosevelt, y utilizados en el grupo de pacientes estudiado (%)

Medios de Diagnóstico Conocidos	Disponibles	Utilizados
MORFOLOGICOS:		
A Hemograma	Si	97.4
B Frote de Sangre Periférica	Si	100.
C Frote o Cuáguulo de Médula Osea	Si	84.6
D Cultivo de Cel. en Cámaras de Dif.	No	0.
HISTIOQUIMICOS:		
A TdT	No	0.
B LAP	No	0.
C Mieloperoxidasa	Si	?
D Acido Peryódico de Schiff (PAS)	Si	?
E Sudán Negro B	Si	?
QUIMICOS:		
A Acido Úrico Sérico	Si	38.5
B Vitamina B 12 Sérica	No	0.
C Transcobalamina I Sérica	No	0.
CITOGENETICOS:		
A Cromosoma Philadelphia (Ph1)	Si	20.5
B Deplección del Cromosoma Y	Si	20.5
INMUNOLOGICOS:		
A Inmunoglobulinas de Superficie	No	0.
B CLLA antígeno	No	0.

Abreviaturas: TdT: Terminal Dioxinucleotidil Transferasa; LAP: Fosfatasa Alcalina Activa de los Leucocitos; CLLA antígeno: Antígeno Común a la Leucemia Linfocítica Aguda; Cultivo de células en cámaras de difusión.

11 de los 39 pacientes presentaron crisis blástica durante el curso de su enfermedad. 9 poseían características celulares mielo-blásticas y 2 características linfoblásticas. El diagnóstico fue realizado en la totalidad de los casos por frote periférico y complementado en el 25 o/o por frote o cuárgulo de Médula Osea. Medios Histoquímicos tales como mieloperoxidasa, Acido Peryódico de Schiff (PAS) y Sudán Negro B se encuentran disponibles en el hospital, pero su uso no pudo ser evaluado por no formar parte de los informes de laboratorio.

3. TRATAMIENTO DE LA FASE ACTIVA DE LMC

A. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO INICIAL.

Leucocitosis, esplenomegalia y anemia indicaron el inicio del tratamiento en la mayor parte de los pacientes, el importante papel de la anemia en LMC se vió resaltado por la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a valores de hemoglobina sumamente bajos en el 28.2 o/o de los pacientes al iniciarse la terapia. Trastornos hemorrágicos que variaron desde petéquias y hemorragias subretinianas hasta hemorragia por diversas vías o hematomas importantes indicaron el tratamiento en 41 o/o de los casos. Otras indicaciones importantes fueron artralgia, dolor óseo, crisis blástica e infiltrados leucémicos extramedulares de diversas localizaciones. (Cuadro 3).

B. ESQUEMAS TERAPEUTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO INICIAL

13 pacientes de los 36 que se encontraban al ingreso en fase activa de LMC fueron tratados con Radioterapia, administrada por irradiación al bazo (85 o/o) o por irradiación al bazo y ganglios (15 o/o) en la forma ya descrita por Arriaga (3) en 1967 con dosis alternas de 50-75 rads. La dosis total varió de 200-850 rads con una media de 750 y un promedio de 636 rads.

Busulfán fue el medicamento más utilizado en el tratamiento inicial de LMC (93.7 o/o). Por vía oral fue administrado en dosis que variaron desde 2mgs 2 veces por semana en un niño de 5 meses hasta 12 mgs diarios en un adulto que posteriormente siguió una terapia de mantenimiento con 2mgs de busulfán diarios. La duración del tratamiento inicial fue en promedio de 54 días. En una ocasión el busulfán fue combinado con 6MP (50mgs PO c/24 h) y en otra con 6MP (100

Cuadro 3
Indicaciones del Inicio del Tratamiento

Indicación del Tratamiento	N.	%
Leucocitosis	38	97.4
Esplenomegalia	38	97.4
Anemia	28	71.8
Trastornos Hemorrágicos	16	41.
Dolor en Hipocondrio Izquierdo	15	38.5
Insuficiencia Cardíaca Congestiva 2a a Anemia Severa	11	28.2
Dolor óseo y/o artralgias	7	18.
CRISIS BLASTICA	5	12.8
Adenopatía marcada	3	7.7
Infiltrado Pulmonar Leucémico	2	5.1
Infiltrado Cutáneo Leucémico	1	2.6
Derrame Pleural Izquierdo	1	2.6
Ginecomastia dolorosa	1	2.6

mgs c/24 h) y prednisona (20 mgs c/24 h). Este último paciente presentaba una fase acelerada de su enfermedad que aún no podía considerarse Crisis Blástica (19 o/o de células inmaduras), el paciente egresó con busulfán y no regresó mas al hospital.

Hidroxiurea fue utilizada como tratamiento inicial de la fase activa de LMC en dos ocasiones como alternativa al busulfán cuando no fue posible obtener éste. En el primero de los casos el medicamento fue administrado por vía oral inicialmente a 1gr diario, pero después de 14 días se decidió duplicar la dosis, al no obtenerse una remisión satisfactoria a los 67 días, el tratamiento fue pasado a radioterapia con lo que la remisión fue obtenida. En el 2do. de los casos Hidroxiurea fue utilizada en un niño de 5 meses a razón de 50 mg diarios, sin embargo, 4 días después entró en Crisis Blástica y el tratamiento fue cambiado a 6MP.

Cuadro 4

Esquemas terapéuticos utilizados en el tratamiento inicial de la fase activa de LMC

Esquema Terapéutico	N.	%
Radioterapia	13	36.1
Busulfán	13	36.1
Busulfán + 6MP	1	2.8
Busulfán + Prednisona + 6MP	1	2.8
Hidroxiurea	1	2.8
Hidroxiurea + Radioterapia	1	2.8
No tratados	6	16.7

6 pacientes con LMC no recibieron tratamiento. En dos de ellos el tratamiento estaba bien indicado pero el atraso en conseguir los medicamentos o en habilitar el aparato de irradiación desesperó a los pacientes que desertaron sin recibir tratamiento. No se supo más de ellos. En los otros 4 casos el tratamiento no estuvo indicado por encontrarse en estadio preclínico de LMC. 1 de estos pacientes murió por insuficiencia cardíaca congestiva que había sido su motivo de consulta inicial. 2 pacientes regresaron en Crisis Blástica 7 y 16 meses después del diagnóstico. El 4to. paciente tuvo un fin trágico: en el posoperatorio inmediato de una hernioplastía presenta hemorragia interna masiva y muere en shock hipovolémico poco después de ser realizado el diagnóstico incidental de LMC.

C. ESQUEMAS TERAPEUTICOS UTILIZADOS EN EL CONTROL POSTERIOR DE LA ENFERMEDAD

Después del tratamiento inicial, de 13 pacientes que recibieron inicialmente radioterapia, 8 no regresaron y fueron considerados perdidos, 4 fueron pasados a tratamiento con busulfán y únicamente 1 siguió siendo controlado por un total de 24.8 meses hasta que se perdió su rastro. Durante su control solo recibió 1 curso más de 750 rads.

De los 16 pacientes que recibieron inicialmente Quimioterapia solo 6 recibieron tratamiento posterior, las razones por las que no

fueron tratados posteriormente los 10 casos restantes fue por deserción (5 casos), muerte durante el tratamiento inicial (4 casos) y por haber obtenido hacía poco su remisión (1 caso - vivo -).

Entre los 6 pacientes que sí recibieron tratamiento, el busulfán fue la regla, habiendo sido utilizado según las dos tendencias tradicionales: terapia de mantenimiento (3 casos) y terapia intermitente (3 casos). En el primer grupo la dosis utilizada fue de 2 mgs diarios en adultos y de 1 mg en un niño de 3 1/2 años. Dos pacientes a quienes se les dió egreso después de lograda la primera remisión con tratamiento ambulatorio ya no regresaron. El último caso es de mayor interés pues el curso de toda su enfermedad pudo ser seguido. El paciente sobrevivió 24 meses después de iniciado el tratamiento. En el grupo de tratamiento intermitente 2 pacientes están vivos y han recibido 2 y 4 cursos de busulfán respectivamente, el tercero después de recibir 5 cursos ya no regresó. La dosis diaria utilizada fue de 2 a 8 mgs diarios.

5 pacientes fueron tratados con Quimioterapia y Radioterapia en el curso de su enfermedad. Entre éstos un paciente obtuvo su primera remisión con hidroxiurea y radioterapia y fue tratado posteriormente con busulfán, manteniéndose en control por 19 meses después del tratamiento inicial. En 3 ocasiones un paciente tratado inicialmente con radioterapia fue pasado posteriormente a busulfán, estos pacientes recibieron un promedio de 2.6 cursos de 805 rads antes de ser pasados a Quimioterapia. En uno de estos casos la droga tuvo que ser omitida después de 10 meses con una dosis de mantenimiento de 6 mgs diarios al complicarse el tratamiento con Pulmón Busulfánico. El tratamiento posterior fue seguido con radiación hasta la aparición de crisis blástica. Este paciente sobrevivió 59 meses desde el tratamiento inicial. El último paciente es un caso sujeto a controversia. Este paciente recibió inicialmente un tratamiento incompleto de radioterapia al solicitar su egreso contra indicación médica. A pesar de esto, al salir del hospital, llevaba una remisión satisfactoria. Un año después regresa, el frote periférico en esa ocasión sugiere fase de agudización dentro de interrogantes y un mes después se le inicia radioterapia. Sin embargo, después de administrados 1050 rads no se obtiene mejoría, el hemograma muestra 31 o/o de blastos y trombocitopenia, y desde entonces la cuenta de blastos en sangre periférica fluctuará de 12 a 60 o/o. A pesar de esto se inicia tratamiento con busulfán y se dan dos nuevos cursos de irradiación, la cuenta de blancos baja, sin embargo, el porcentaje de blastos es creciente y 6 meses después del primer frote sugestivo de aceleración

Cuadro 5

Esquemas terapéuticos utilizados en el tratamiento Inicial (I), Posterior (P) y Global (G) de la fase activa de LMC

Esquema Terapéutico	I	P	G
Quimioterapia	16	6	16
Radioterapia	13	1	9
Quimioterapia + Radioterapia	1	5	5
No tratados	6	6	6
Total	36	18	36

de la enfermedad es diagnosticada Crisis Blástica y cambiado el tratamiento a 6PM. El paciente muere con severa leucopenia. Sobrevida después del tratamiento inicial: 20.5 meses.

4. RESULTADOS TERAPEUTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA FASE ACTIVA DE LMC

A. RESPUESTA INICIAL

En el grupo de pacientes tratados con Quimioterapia fue posible evaluar los resultados terapéuticos en 9 de los 16 pacientes, 5 fueron egresados con tratamiento ambulatorio antes de completar 7 días de tratamiento y se perdieron de vista y 2 pacientes más fueron excluidos de la evaluación de resultados, 1 por haber entrado en crisis blástica y otro por producirse su muerte por causas ajenas a la enfermedad.

En el grupo de pacientes que fueron catalogados como remisiones parciales se cuentan dos casos que recibieron 2 y 3 semanas de tratamiento logrando una adecuada disminución de la cuenta de blancos, se les dió tratamiento ambulatorio, sin embargo, no regresaron a sus controles sino hasta presentar recaída por lo que es probable que estos pacientes lograran remisiones completas.

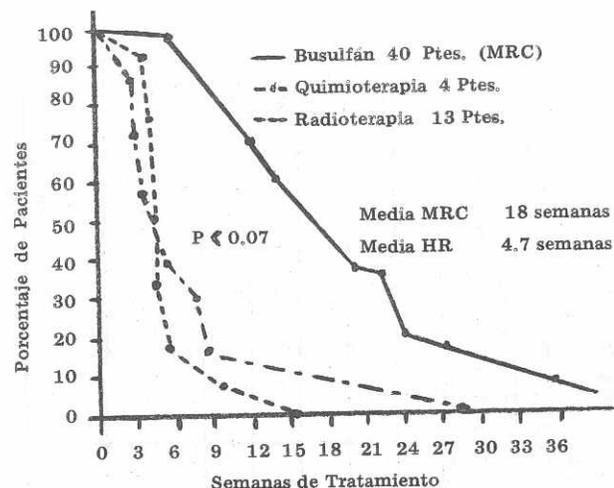


Fig. 3: TIEMPO DE INDUCCION DE REMISION EN FASE ACTIVA DE LMC

De 13 pacientes tratados con radioterapia, la respuesta pudo ser evaluada en 12 casos. La ficha clínica del 13avo. paciente no mostró mayores datos. Después del egreso no hay más información para 7 de los 13 pacientes tratados.

Del total de 22 casos tratados cuya respuesta pudo ser evaluada, se obtuvo un total de 90.9 o/o de remisiones parciales o completas, porcentaje similar de respuestas al 98 o/o reportado por Galton y Spiers (1971) para el tratamiento de LMC. (6) En el grupo tratado con radioterapia se obtuvieron 100 o/o de remisiones contra 78.8 o/o de remisiones parciales o completas del grupo tratado con Quimioterapia y 71.4 o/o para los pacientes tratados con Busulfán solamente ($p = 0.07$). Las mejores remisiones fueron obtenidas con Radioterapia (58.3 o/o de remisiones completas contra 22.2 o/o del grupo Qx). El tiempo de obtención de la remisión fue aproximadamente el mismo para los diversos esquemas terapéuticos con una media de 4.7 semanas (Fig.3), resultados que parecen considerablemente superiores a las 18 semanas reportadas por el Medical Research Council (MRC) (41) para 40 pacientes tratados con dosis bajas de busulfán, sin embargo dicho estudio solo contempló el tiempo de inducción de remisiones completas. La figura 4 muestra una duración media de la primera remisión de 11

Tx	Rc %	Rp %	Rf %	TDR (en días)		DDR (en meses)		D	T		
				V	M	V	M				
Qx	22.1	55.6	22.2	22-180	32.	57.4	1.4-4.8	2.2	2.8	9	16
Rx	58.3	41.7	0.	24-66	33.	35.4	6.7-35.	17.	18.9	12	13
QxRx	0.	100.	0.	150	150.	150.	2.3	2.3	2.3	1	1
Busf	14.3	57.1	28.6	22-180	31.7	65.4	1.5-4.2	2.1	2.8	7	13
NoTx	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	6
SiTx	40.9	50.	9.1	22-180	33.	48.9	1.5-35	5.4	10.4	22	30

Abreviaturas: Tx: Tratamiento; Qx: Quimioterapia; QxRx: Quimioterapia + Radioterapia; Busf: Busulfán; NoTx: No tratados; SiTx: Si Tratados; Rc: Remisión completa; Rp: Remisión parcial; TdR: Tiempo de obtención de la Remisión; DDR: Duración de la Remisión; V: Variación; M: Media; P: Promedio; D: Pacientes en los que las variantes pudieron ser determinadas; T: Total de Pacientes tratados.

Resultados Terapéuticos obtenidos con diversos esquemas terapéuticos en el Tratamiento Inicial de la Fase Activa de LMC. (p = 0.07).

Cuadro 6

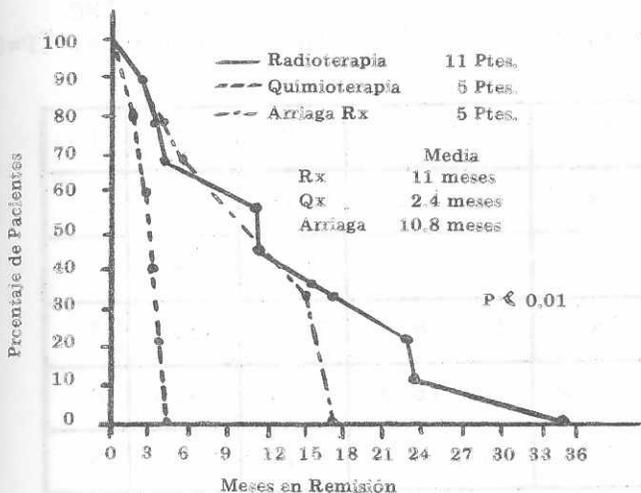


Fig. 4 Duración de la Primera Remisión

meses para los pacientes tratados con radiación y de 2.4 meses para los tratados con Quimioterapia. Las diferencias son significativas ($p < 0.01$) y los resultados se asemejan al promedio de 3-6 meses señalado por Wintrobe (39) para pacientes tratados con busulfán y a la media de 10.2 meses obtenidos por Arriaga para pacientes Irradiados. (3)

B. CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Para los análisis de control de la enfermedad se incluyeron en el grupo de los no tratados a 3 pacientes que recibieron únicamente 2-6 días de Quimioterapia y que desde su ingreso presentaban una enfermedad severamente complicada. 2 de los 9 pacientes incluidos entraron posteriormente en Crisis Blástica y recibieron tratamiento sobreviviendo al mismo 4 y 14 días respectivamente. 1 paciente en fase preclínica murió en posoperatorio complicado con hemorragia severa.

La duración media del control de la enfermedad para el grupo global de 36 pacientes fue de 8.8 meses y varió de 0.1 a 58 meses. Fue mayor para pacientes tratados (8.8 meses) que para pacientes no tratados (0.4 meses). El mejor control de la enfermedad se obtuvo

Cuadro 7
Control de la Fase Activa de LMC
en pacientes controlados hasta su muerte. (P=0.14)

Tx	V	M	P	T
Qx	0.8-24.2	12.8	12.5	2
Rx	-	8.	-	1
QxRx	13.-58	34.	41.8	3
NoTx	0.1-16.3	0.4	4.5	6
SiTx	0.8-58.	13.	26.4	6

en pacientes tratados con Qx Rx (18.4 meses) y el más pobre en pacientes tratados con radioterapia sola (3.9 meses).

El cuadro 7 muestra el control de la enfermedad para pacientes que fallecieron, los resultados son superiores a los obtenidos con el grupo global de 36 pacientes obteniéndose una media de 13 meses para aquellos que recibieron tratamiento. Los resultados confirman las observaciones hechas para los diferentes esquemas terapéuticos.

El tiempo de aparición de la Crisis Blástica desde el tratamiento inicial, también fue analizado en 4 pacientes que eventualmente presentaron aceleración de su enfermedad. Todos fueron tratados en el curso de su enfermedad con radioterapia y quimioterapia. La media de 19.2 meses obtenida es inferior a los 30 meses señalados por Canellos. (6) (Fig. 5)

C. FRECUENCIAS DE INSTALACION DE CRISIS BLASTICA (CB)

La frecuencia de CB fue analizada para pacientes que recibieron tratamiento y para aquellos que no recibieron. En el grupo de pacientes no tratados se incluyeron 6 pacientes que no recibieron ningún tratamiento antes de presentar CB, a 3 pacientes con CB al momento del diagnóstico y a 3 pacientes tratados por períodos de 2-6 días, tiempo

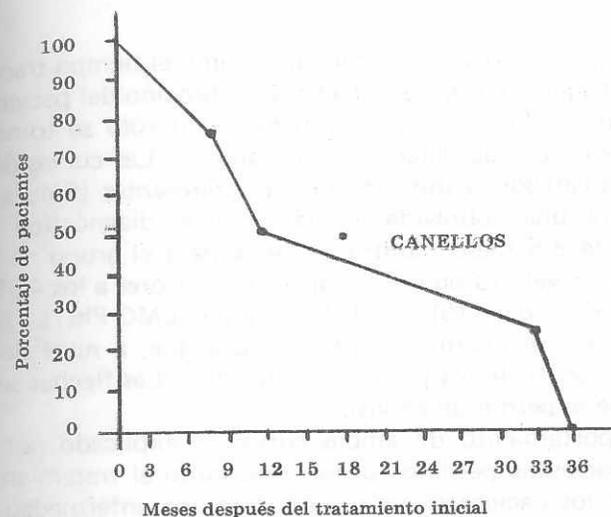


Fig. 5: TIEMPO DE APARICION DE LA CRISIS BLASTICA

que se consideró insuficiente para influir en el curso de la enfermedad. 11 de 39 pacientes (28.2 o/o) presentaron CB, sin embargo, esta incidencia se elevó a 66.7 o/o cuando fueron tomados en cuenta sólo aquellos pacientes controlados en todo el curso de la enfermedad (Cuadro 8). Estos resultados fueron similares a los señalados por Wintrobe (39) de 56 a 60 o/o en pacientes no seleccionados. Cuando fueron eliminados los pacientes muertos por causas no relacionadas a la enfermedad la incidencia se elevó al 84 y 86 o/o en una serie de British.

En total, 7 de los 12 pacientes que fallecieron murieron en Crisis Blástica (58.3 o/o), 4 murieron por otras causas (33.3 o/o) y en uno la causa no fue establecida (8.3 o/o).

La incidencia de Crisis Blástica fue la misma para pacientes tratados y no tratados seguidos en todo el curso de la enfermedad, presentándose en 3 de 3 pacientes tratados con Qx Rx y en 1 de 2 tratados con Quimioterapia sola. El único caso de radioterapia seguido hasta su muerte murió por otras causas.

D. SOBREVIDA AL DIAGNOSTICO

Debido a la alta proporción de casos que sólo tuvieron un control parcial de su enfermedad, los estudios de supervivencia fueron divididos en dos categorías: En la primera (A) se tomó en cuenta la sobre-

vida de los 39 casos estudiados definiéndola como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de defunción del paciente o de su último control. En la segunda categoría (B) sólo se tomaron en cuenta a los pacientes que fallecieron en control. Las curvas de supervivencia para ambas categorías son sumamente interesantes (Figura 6), en éstas se muestra una supervivencia media desde el diagnóstico para la categoría "A" de 8.5 meses contra 7 meses para el grupo de los que fallecieron: Ambos valores significativamente inferiores a los 42.5 meses reportados por Kardinal (15) en 126 pacientes LMC Ph(?). Por otra parte la curva "A" se mantuvo superior hasta que, a nivel de los 25 meses, se cruza con la de los pacientes fallecidos. Las flechas señalan a los pacientes que se perdieron de vista.

El comportamiento de ambas curvas es explicado por la alta incidencia de pacientes perdidos o que desertaron al tratamiento: La mayor parte de los pacientes que presentaban una enfermedad severamente complicada, se mantuvieron cerca del hospital hasta su muerte o murieron hospitalizados a los pocos días del diagnóstico, mientras que los pacientes que presentaban una enfermedad más benigna tendían a ausentarse de los controles después de asistir a los mismos por periodos de tiempo variables. Es razonable pensar que una curva de supervivencia basada en la muerte real de estos pacientes sería muy superior a las presentadas en este estudio.

Cuadro 8

Incidencia de la Crisis Blástica en pacientes LMC.

	Controlados		Perdidos		TOTAL	
	N.	%	N.	%	N.	%
SiTx	4/6	66.7	1/21	4.8	5/27	18.5
NoTx	6/9	66.7	0/3	0.	6/12	50.
TOTAL	10/15	66.7	1/24	4.2	11/39	28.2

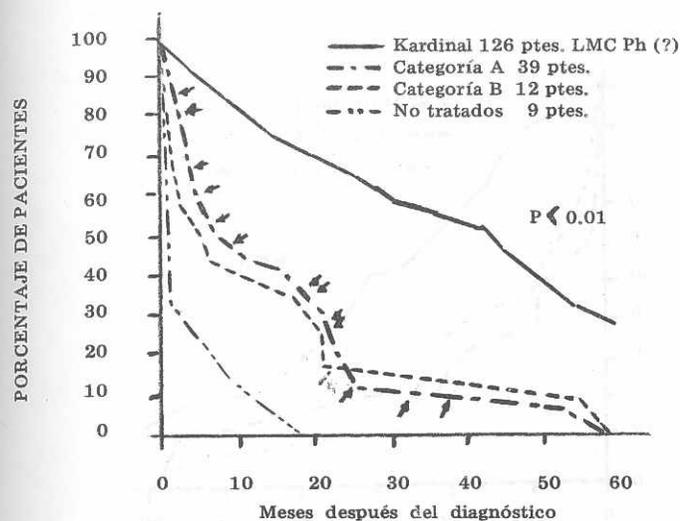


Fig. 6: SOBREVIDA AL DIAGNOSTICO DE LMC.

E. SOBREVIDA AL TRATAMIENTO

Para los estudios de supervivencia al tratamiento se hizo una división similar a la realizada para los estudios de supervivencia al diagnóstico. En la primera categoría (A) se tomó en cuenta la supervivencia de todos los pacientes controlados con tratamiento, desde el inicio de éste hasta la fecha de defunción del paciente o de su último control. En la segunda categoría (B) sólo se tomaron en cuenta la supervivencia de los pacientes que fallecieron con tratamiento. En base a esto 2 pacientes que fallecieron fueron eliminados por no haber recibido en ningún momento tratamiento y 2 pacientes lo fueron también por haber fallecido con una enfermedad severamente complicada sin haber recibido por lo menos 1 semana de tratamiento.

El comportamiento de las curvas de supervivencia para ambas categorías (Fig. 7) fue diferente a la observada en sus similares de los estudios de supervivencia al diagnóstico. La supervivencia media, que para ambas fue de 8 meses, comparada con la media de 30 meses reportada por Morfadini (15) para su serie de 157 pacientes tratados con Quimioterapia y Radioterapia solas o combinadas, resulta significativamente baja ($P < 0.01$). Por otra parte se observa que la categoría "A" se mantuvo abajo de la de los fallecidos en contra de lo observado en los estudios de supervivencia al diagnóstico, esto se explica por la mejor calidad

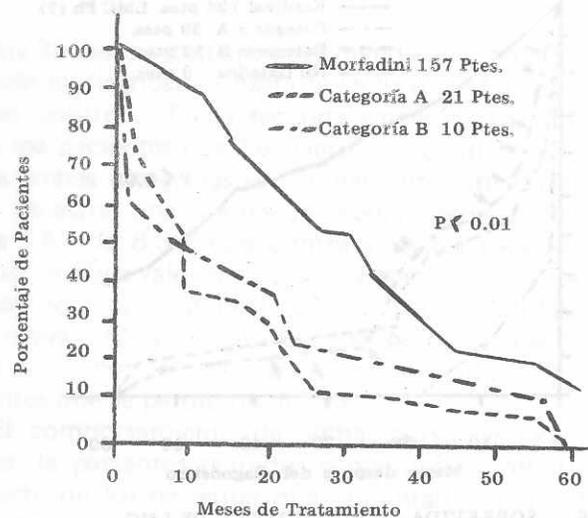


Fig. 7: SOBREVIDA AL TRATAMIENTO

de los pacientes de la curva B y por el hecho de ser tomados en cuenta solo los que recibieron tratamiento, por otra parte muchos pacientes no fueron tratados sino hasta varios meses después del diagnóstico por encontrarse en fase preclínica de la enfermedad.

Cuando fueron tomados en cuenta los esquemas terapéuticos usados (Fig.8), la sobrevida media al tratamiento fue sustancialmente mayor en pacientes que recibieron en el curso de su enfermedad QxRx que con otros esquemas terapéuticos (20.7 meses de sobrevida). Aunque $P = 0.3$ no es significativo, la curva de este grupo representada por 5 pacientes se acerca a la curva obtenida por Morfadini mientras que la de Quimioterapia sola (3.5 meses) se asemeja más a la obtenida en las categorías A y B de este estudio, la sobrevida para pacientes tratados únicamente con Radioterapia fue la que obtuvo los resultados más pobres (3 meses).

5. TRATAMIENTO DE LMC EN CRISIS BLÁSTICA

6-Mercaptopurina (6MP) fue el medicamento base en el tratamiento de LMC en Crisis Blástica y fue utilizado solo (4 ocasiones) o en combinación con otros medicamentos (4 ocasiones), la dosis varió

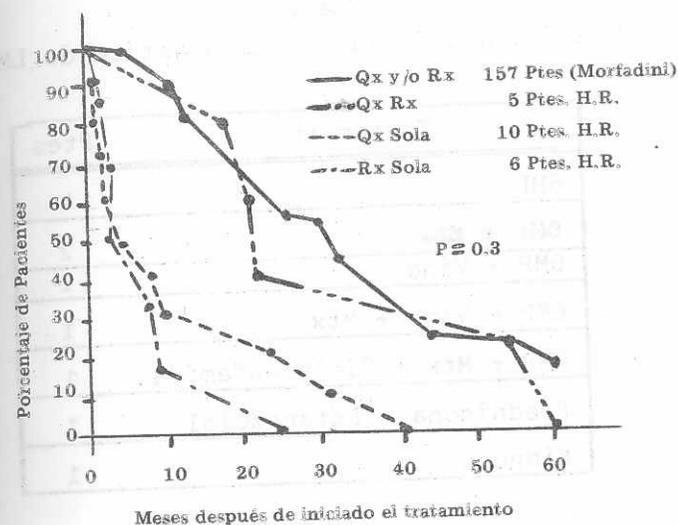


Fig. 8: SOBREVIDA AL TRATAMIENTO

de 50 a 150 mgs diarios en adultos y a razón de 2.5 mgs/kg en un niño. Metrotexate (Mtx) fue utilizado en 4 ocasiones en combinación con otras drogas en 2 ocasiones, las dosis utilizadas variaron de 5 a 15 mgs PO 2 veces por semana. Vincristina fue utilizada IV en combinación con otras drogas a razón de 150 mgs diarios (1 caso). Un paciente fue tratado únicamente con Prednisona (20 mgs diarios) asociada a un esteroide anabólico, el Estanozolol (Winstrol) a una dosis de 5 mgs diarios.

De todos los casos 2 son de mencionar, el primero ya descrito en "Tratamiento posterior de la fase activa", se refiere a un paciente que fue tratado en su fase de aceleración con Busulfán y Radioterapia, no siendo tratado con 6MP sino hasta después de 6 meses de sugerido el diagnóstico. Este paciente murió con severa leucopenia. El 2do. caso es un paciente con Crisis Linfoblástica que se presentó con ICC descompensada, fue tratado únicamente con digitálicos, diuréticos y aminofilina, muriendo después de presentar un cuadro neurológico -ACV- compatible con leucostasis cerebral. En total se presentaron dos CB linfoblásticas, una de las cuales fue tratada con 6MP y Mtx.

Cuadro 9
Tratamiento de la Crisis Blástica de LMC

Tratamiento	Ptes
6MP	4
6MP + Mtx	2
6MP + Vinc	1
6MP + Vinc + Mtx	1
6MP + Mtx + Ciclofosfamida	1
Prednisona + Estanozolol	1
Ninguno	1

6. RESULTADOS TERAPEUTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA FASE BLASTICA DE LMC

Se obtuvieron 3 remisiones en 10 pacientes tratados en Crisis Blástica (30 o/o), 2 de las cuales, obtenidas con 6MP y 6MP + Mtx respectivamente, fueron completas. La remisión fue obtenida en 10 días (6MP + Mtx), 20 días (6MP + Vinc) y en 49 días (6MP). Este porcentaje de respuesta es similar al de 24.8 o/o señalado por Canellos et al (6) en 218 pacientes tratados con múltiples regímenes y al de 23 o/o reportado por Shaw (6) en 13 pacientes tratados con esquemas similares a los empleados en el Hospital y basados en 6MP, Vincristina, Prednisona y/o Mtx ($P=0.9$).

La curva obtenida con la sobrevida al diagnóstico de los 11 pacientes manejados en el Hospital es mostrada en la figura 9, en la que se observa una sobrevida media al diagnóstico de 2.4 semanas que comparada a la de 10.8 semanas reportada para 116 pacientes del National Cancer Institute (Bethesda) (14) es considerablemente baja ($P=0.10$). Las flechas indican a los pacientes que se perdieron de vista sugiriendo que la curva podría mejorar en caso de haberse seguido a estos pacientes.

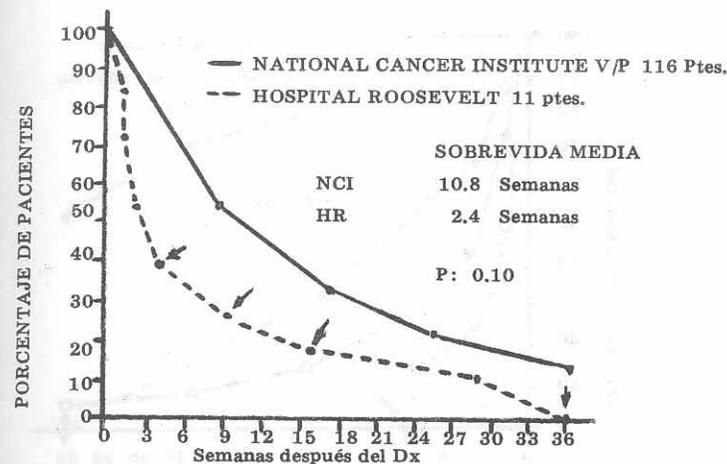


Fig. 9: SOBREVIDA AL DIAGNOSTICO DE LA FASE BLASTICA DEL LMC

Para los estudios de sobrevida al tratamiento se distinguieron 2 curvas (Fig. 10), una para los pacientes que respondieron al tratamiento y otra para aquellos que no respondieron. Para los pacientes que respondieron se obtuvo una sobrevida media de 9.7 semanas, considerablemente baja en comparación a la de 37 semanas reportada por el NCI (6) en 16 pacientes que respondieron a una terapia con Vincristina y Prednisona. En los pacientes que no respondieron al tratamiento se señala una sobrevida media al tratamiento de 1.6 semanas que también es inferior a la de 3.3 semanas reportada por la misma institución para los 18 pacientes que no respondieron a V/P ($P<0.01$).

7. TRATAMIENTO DE SOSTEN

Antibióticos y transfusiones fueron las medidas utilizadas con más frecuencia en el tratamiento de sostén del paciente con LMC (56.4 o/o y 53.8 o/o respectivamente). Esto se comprende cuando tomamos en cuenta que anemia (74.4 o/o), infección (56.4 o/o) y trastornos hemorrágicos (51.3 o/o) fueron las complicaciones más frecuentemente observadas. Por esta misma razón, resalta el hecho de que sólo un 18 o/o de los pacientes recibieron suplementos de hierro; y que en ningún

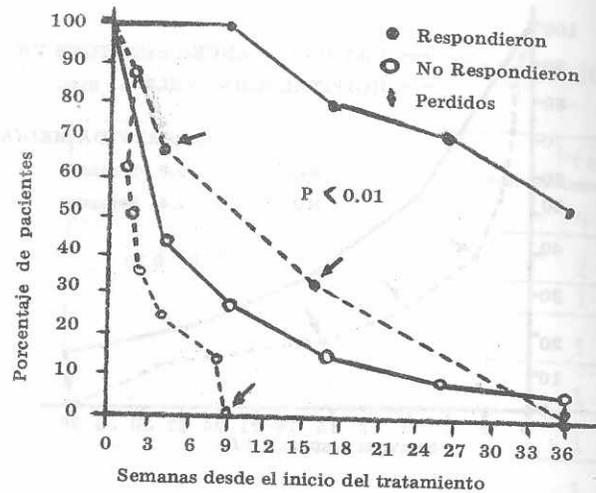


Fig. 10: SOBREVIVENCIA AL Tx DE LA FASE BLÁSTICA DE LMC

— National Cancer Institute R: 16 NoR: 34 (V/P)
 - - Hospital Roosevelt R: 3 NoR: 8

caso se administraron concentrados de plaquetas, a pesar de haberse presentado 11 casos de trombocitopenia, en ocasiones severas y/o complicada con hemorragia. Otras medidas importantes utilizadas en el tratamiento de sostén fueron: Alopurinol (18 o/o) utilizado para prevenir complicaciones hiperuricémicas, vitamina K (15.4 o/o), Diuréticos y Digitálicos que fueron administrados en 7 pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva 2a a anemia.

8. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

De 19 pacientes que recibieron busulfán, 2 presentaron diversos grados de trombocitopenia durante el tratamiento, uno desarrolló amenorrea y otro un cuadro de anorexia, dolor abdominal, diarrea y mareos compatible con un "Wasting Syndrome". Un paciente después de recibir 10 meses de busulfán a 6 mgs diarios desarrolló un cuadro pulmonar que fue atribuido a un Pulmón Busulfánico.

Solo 2 de 14 pacientes que recibieron radioterapia presentaron alguna complicación atribuible al tratamiento. Estas fueron: Leucopenia 1 caso y Enterorragia 1 caso. Se presentaron 2 casos de Leucopenia

Cuadro 10
 Tratamiento de Sostén en LMC

Tratamiento de Sostén	N.	%
Antibióticos	22	56.4
Transfusiones	21	53.8
Sangre Completa	18	46.2
Células Empacadas	10	25.6
Alopurinol	8	20.5
Sulfato Ferroso	7	18.
Vitamina K	6	15.4
Digitálicos	5	12.8
Levadura de Cerveza	3	7.7
Diuréticos	2	5.1
Otros	5	13.

en 9 pacientes tratados con 6MP. Uno de estos pacientes había recibido tratamiento con Busulfán y Radioterapia en la fase de aceleración de la enfermedad antes de entrar en Crisis Blástica 6 meses después.

Otras complicaciones que se presentaron durante el tratamiento fueron: reacción a transfusión sanguínea 1 caso, Shock hipovolémico y muerte secundaria a una hemorragia masiva en el posoperatorio de una histerorrafia 1 caso, tromboflebitis 2 casos y abscesos 2 casos.

DISCUSION DE RESULTADOS

DIAGNOSTICO. El diagnóstico de LMC está basado fundamentalmente en estudios morfológicos de los cuales el frote de sangre periférica es el más útil. A éstos se añaden estudios histioquímicos, químicos y citogenéticos que utilizados conjuntamente hacen el diagnóstico diferencial de la enfermedad, permiten hacer consideraciones de tipo pronóstico y guían un tratamiento adecuado. En adición, estudios citogenéticos realizados en pacientes LMC han señalado que la presencia del defecto cromosómico Philadelphia (Ph1), aparte de confirmar el diagnóstico, es el mejor indicador pronóstico de la enfermedad. Pacientes con LMC Ph(-) tienen un pronóstico mucho más reservado que los pacientes Ph(+) y la enfermedad sigue un curso atípico. Por otra parte la deplección del cromosoma "Y" en pacientes LMC Ph(+) ha sido señalada como signo de buen pronóstico (LMC 45,XO,Ph(+)). (39)

En el grupo estudiado el diagnóstico fue adecuadamente realizado con el uso de frotos de sangre periférica en la totalidad de los casos, sin embargo, parámetros importantes para el diagnóstico diferencial de la enfermedad tales como una Fosfatasa Alcalina Activa de los leucocitos (LAP) baja o ausente y valores altos de vitamina B12 y transcobalamina I séricas, no pudieron ser determinadas ya que el hospital carece de estos medios de diagnóstico. Por otra parte, la Sección de Citogenética del Hospital Roosevelt se encuentra funcionando desde 1973, desde entonces 25 nuevos casos de LMC han sido diagnosticados. Sin embargo, si tomamos en cuenta que en solo 8 de 39 pacientes se hicieron estudios citogenéticos y que en solo uno de éstos la técnica utilizada logró un cultivo celular adecuado para identificar el defecto cromosómico, podemos afirmar que el diagnóstico de LMC fue inespecífico en el 97.4 o/o de los casos como para hacer consideraciones de tipo pronóstico (LMC Ph(?)).

Recientemente han crecido en importancia el diagnóstico morfológico y la determinación de las características histioquímicas, químicas e inmunológicas de las células leucémicas en la Crisis Blástica de LMC con la observación de que 20 a 30 o/o de los casos responden a la prednisona (V/P), terapia convencionalmente para LLA. Estudios realizados para determinar las características de este grupo de pacientes evidenciaron una alta correlación de hipodiplodia y morfología linfoblástica con este tipo de respuesta. (7)

En el grupo estudiado el diagnóstico morfológico de Crisis Blástica fue establecido. Aunque no se especificaron los métodos de diagnóstico utilizados, es probable que haya sido realizado con los métodos histoquímicos a disposición del Hospital (Mieloperoxidasa, PAS, Sudan Negro B). Sin embargo, recursos diagnósticos que en años recientes han demostrado su gran importancia tales como LAP, TdT, DNA Polimerasa, Inmunoglobulinas de superficie y CLLA antígeno, no se encuentran a disposición del Hospital. Uno de estos estudios —el TdT— ha demostrado tener gran valor para determinar los casos que responderán a una terapia anti-LLA tal como Vincristina—Prednisona.

Por otra parte dosificaciones de ácido úrico solo fueron realizadas en 38.5 o/o de los casos a pesar de ser éste un parámetro importante para prevenir complicaciones hiperuricémicas durante el tratamiento.

TRATAMIENTO. A lo largo del estudio se observó una tendencia a abandonar la Radioterapia como tratamiento inicial de la Fase Activa de LMC y pacientes que inicialmente fueron tratados con Radiación posteriormente recibieron Quimioterapia, específicamente Busulfán, medicamento que a través de los años fue cada vez más utilizado como tratamiento de elección en la Fase Activa de LMC. Esto sin lugar a dudas siguió la tendencia general de relegar la radioterapia al tratamiento paliativo de la esplenomegalia gigante dolorosa, infiltrados leucémicos extramedulares localizados, o cuando se requiere bajar rápidamente una leucocitosis severa. Por otra parte el Busulfán a pesar de la aparición de nuevos y variados esquemas terapéuticos con diversas drogas o técnicas, sigue siendo el tratamiento de elección para LMC.

Es evidente que la mayor dificultad con la que ha tropezado la Unidad de Hematología del Hospital Roosevelt en el manejo de estos pacientes ha sido la alta frecuencia de deserciones al tratamiento y la irregularidad de la asistencia a los controles. Los resultados terapéuticos obtenidos en el control de la enfermedad, considerablemente bajos en relación a otros estudios aún con esquemas terapéuticos similares, se explican por esta causa y es evidente que un mejor control del paciente que prevenga las complicaciones más severas de la enfermedad, unido a acertadas y bien dirigidas medidas de sostén, contribuirá a mejorar la sobrevida de estos pacientes.

Por otra parte el tratamiento de la Fase Blástica de la enfermedad se caracterizó por el uso de 6MP como medicamento base y la respuesta terapéutica, inicialmente la misma a la obtenida en estudios

similares con esquemas parecidos o basados en otros medicamentos, logró sobrevidas mucho más pobres. Por otro lado, fue de mucho interés el estudio comparativo con las sobrevidas obtenidas por el National Cancer Institute (Bethesda) con un régimen basado en Vincristina y Prednisona, y la superioridad evidente de este último sobre las obtenidas en nuestro grupo bien vale considerar su uso como arma terapéutica en nuestro arsenal de drogas.

CONCLUSIONES

Los medios de diagnóstico de que dispone el Hospital Roosevelt no son los adecuados para establecer un diagnóstico específico que contribuya a evaluar el pronóstico del paciente con Leucemia Mielocítica Crónica e instituir en caso de Crisis Blástica, el tratamiento más adecuado.

El tratamiento de la Fase Activa de la Leucemia Mielocítica Crónica en el Hospital Roosevelt, está sujeto a un esquema de tratamiento que representa a los que han dado mejores resultados en otras Instituciones.

El tratamiento de la Fase Blástica de la Leucemia Mielocítica Crónica en el Hospital Roosevelt estuvo basada en combinaciones inconstantes de múltiples drogas (6-Mercaptopurina, Metrotexate, Vincristina, Prednisona y Ciclofosfamida).

El manejo del paciente LMC en el Hospital Roosevelt, obtuvo resultados terapéuticos inferiores a los obtenidos en estudios similares.

El índice alto de deserción al tratamiento y la discontinuidad de la asistencia a los controles fue el factor que contribuyó más a los pobres resultados del manejo del paciente LMC en el Hospital Roosevelt.

RECOMENDACIONES

Establecer los estudios citogenéticos como norma en el manejo del paciente con Leucemia Mielocítica Crónica en el Hospital Roosevelt y obtener la muestra —de ser posible— antes de iniciar el tratamiento.

Revisar la técnica utilizada por la Sección de Citogenética del Hospital Roosevelt en los cultivos celulares de pacientes con Leucemia Mielocítica Crónica en busca de las causas que impidieron establecer la presencia del cromosoma Philadelphia en 7 de 8 pacientes estudiados.

Realizar gestiones encaminadas a poner a disposición de la Unidad de Hematología del Hospital Roosevelt los medios para realizar estudios tales como la actividad de la Fosfatasa Alcalina de los leucocitos (LAP), Vitamina B-12, Transcobalamina I y Terminal dioxinucleotidil Trasferasa (TdT).

Establecer la terapia intermitente con Busulfán a dosis bajas como medida estandar en el tratamiento del paciente LMC.

Establecer la terapia con Vincristina y Prednisona en aquellos pacientes LMC con crisis linfoblástica.

Documentar el manejo del paciente LMC con dosificaciones periódicas de ácido úrico sérico para prevenir complicaciones hiperuricémicas del tratamiento.

Establecer un sistema periódico de seguimiento de pacientes que prevenga la deserción de los mismos a los controles de consulta externa.

Concientizar al paciente LMC de la importancia del tratamiento y de las consultas periódicas para el control de su enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- AGUILAR HERNANDEZ, JOSE SERGIO. "Leucemia en Niños" 28 casos H. GSJDD. Tesis, 1979.
- ALLAN N.C. DUVAL E., STOCKDILL G. "Combination Chemotherapy for Chronic Granulocytic Leukemia." *The Lancet*, Sept. 2, 1978. 523.
- ARRIAGA ESCOBAR, CARLOS MANUEL. "Tratamiento de LMC con irradiación al bazo: revisión de 25 casos de LMC tratados en el H. Roosevelt e INCAN entre 1968 y 1966 con radioterapia al bazo con dosis inicial de 50-75 rads en días alternos." Tesis, 1967.
- BOOGS D.R. y WINTROBE M.M. "Las Leucemias" *Medicina Interna Harrison*. 4ta. edición en español, 1973. Cap. 348: 1855-1865.
- CALABRESI P. Y PARK R.B. JR. "Agentes de alquilación, antimetabolitos, hormonas y otros agentes antiproliferantes." *Bases Farmacológicas de la Terapéutica (Goodman y Gilman)* 4ta. Ed. Español 1974. 1122-155.
- CANELLOS G.P. "Chronic Granulocytic Leukemia" *Medical Clinics of North America*. Vol. 60 No 5:1001-18, September 1976.
- CANELLOS ET AL. "Chemotherapy of the Blastic Phase of Chronic Granulocytic Leukemia: Hypodipoidy and Response to Therapy". *Blood*, Vol 47, No.6:1003-13, June 1976.
- CASTILLO ESTRADA, JUAN FRANCISCO. "Leucemias Agudas y Crónicas en el adulto" Revisión de 46 casos dx en el H. GSJDD. Tesis 1979.
- CROSBY W.H. "Therapy of Chronic Granulocytic Leukemia." *Arch Intern Med*-Vol 137:1717, Dec. 1977.

10. CUNNINGHAM I. ET AL. "Results of Treatment of Ph Chronic Myelogenous Leukemia with an Intensive Treatment Regimen (L-5 Protocol)" *Blood* Vol. 53 No. 3:375-391, March 1979.
11. Douglas I.D.C. y WILTSHAW E. "Remission Induction in Chronic Granulocytic Leukemia using Intermittent High-Dose Busulphan". *British Journal of Haematology*, 1978, 40:59-64.
12. HANDINS D.G. SANDERS S. McDONALD F.M. DRAGE C.W. "Pulmonary Toxicity Recurring after a Six Week Course of Busulfan Therapy and after Sub-sequent Therapy with Uracil Mustard". *Chest*, 73:3, March, 1978 415.
13. HAUCH T. ET AL. "Treatment of Chronic Granulocytic Leukemia with Melphalan." *Blood*, Vol. 51 No.4:571-576, April 1978.
14. IHDE D.C. CANELLOS G.P. SCHWRTZ J.H. "Splenectomy in the Chronic Phase of Chronic Granulocytic Leukemia." *Ann Intern Med* 84:17-21 1976.
5. KARDINAL C.G., BATEMAN J.R., WEINWE J. "Chronic Granulocytic Leukemia." Review of 536 cases. *Arch Intern Med*-Vol 136, Mar 1976 305-313.
6. LEAVELL Y THORUP JR "Leucemias" *Hematología Clínica* 4ta. edición en español, 1978. Cap. 12:372-411.;
7. MARKS S.M., BALTIMORE D., McCAFFREY R. "Terminal Transferase as a Predictor of Initial Responsiveness to Vincristine and Prednisone in Blastic Chronic Myelogenous Leukemia." *The New England Journal of Medicine* Vol. 298 No. 15 812-814, Ap 13, 1978.
8. MARSH J.C. "Analysis of 106 Ptes with CML examinatos in the University of Utah". *Hematology Clinic*, 1974-1963.
9. McBRIDE C.M.M. ET AL. "Chronic Myelogenous Leukemia:

Management of Splenectomy in a High-Risk Population." *Cancer* 39:653-658, 1977.

MEYER R.J. ET AL. "Central Nervous System Involvement at Presentation in the Chronic Phase of Chronic Myelogenous Leukemia in Childhood." *Cancer* 42:305-310, 1978.

MINOT G.R. BUCKMAN T.E. ISAACS R. "CML" *JAMA*. 82:1449, 1924.

MOLONEY W.C. "Chronic Myelogenous Leukemia" *Cancer* 42:865-873, 1978.

MOORE C.R. "Leucemias". *Medicina Interna Cecil Loeb*. 13 edición en español, 1972. 1604-1605.

MORALES RAMIREZ, JUAN JAIME. "Incidencia de la leucemia en el H. Roosevelt en 1974. 32 casos". Tesis, 1974.

MONFARDINI D., GEE T., FRIED J. Y CLARKSON B. "Survival in Chronic Myelogenous Leukemia: Influence of treatment y Extent of Disease at Diagnosis". *Cancer* Vol. 31 No. 3 492-500. March 1978.

NELSON ET AL. "Enfermedades de la Sangre". *Tratado de Pediatría*. 6ta. edición en español, 1974. Cap. 14:1104.

PEREIRA W.V., AUR R.J.A. "Leucemia Mieloide Crónica de la infancia y adolescencia". *Sangre*, Vol. 23 No.4 438-461, 1977.

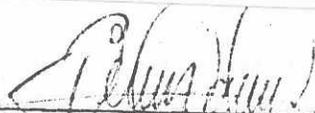
REINHARD E.H. ET AL. "Radioactive Phosphorus in The Treatment of Chronic Leukemias Long Term results over a period of 15 years". *Ann Intern Med*. 50:942-958, 1959.

ROBBINS S.L. "Sangre y Médula Osea". *Tratado de Patología*. 3a. Edición en español, 1968. Cap. 17:581.

30. SARTI FIGUEROA, FERNANDO. "Leucemias: revisión de 64 casos dx en H. GSJDD de 1960-1965". Tesis, 1966.
31. SCHWARTZ J.H. CANELLOS G.P. ET AL. "Meningeal Leukemia in the Blastic Phase of Chronic Granulocytic Leukemia". The American Journal of Medicine. Vol. 59:819-827, December 1975.
32. SCHWARTZ J. AND CANELLOS G.P. "Hydroxyurea in the Management of the Hematologic Complications of Chronic Granulocytic Leukemia". Blood. July 1975. Vol. 46 No.1, 11-45.
33. SPIER A.S.D. "The Treatment of Chronic Granulocytic Leukemia" British Journal of Haematology. 1976. Vol. 32:291-297.
34. SPIERS A.S.D. ET AL. "Thioguanine as Primary Treatment for Chronic Granulocytic Leukemia". The Lancet, April 12, 1975. 829-832.
35. SPIERS A.S.D. "Chronic Granulocytic Leukemia and Chronic Lymphocytic Leukemia". British Medical Journal. 460-462. 23 Nov. 1974.
36. TOLEDO GODOY, JULIO AUGUSTO. "Leucemia Infantil: Revisión de 18 casos diagnosticados en Pediatría de H. GSJDD" Tesis 1971.
37. WALTERS T.R., MINOWADA JUN, TSUBOTA T., DATADKA K., HAN T. "Chronic Myelocytic Leukemia Terminating in Blast Cell Crisis with Lymphoblastic Characteristics." Pediatrics Vol. 62 No.5 795-799 November 1978.
38. WASSWEMAN E. ET AL "Tumores de la infancia" Pediatría Clínica. 6ta. Edición en Español, 1975. Cap. 23:523.
39. WINTROBE M.M. ET AL. "Chronic Myelogenous Leukemia" Clinical Hematology. Seventh Edition. 1974. Cap. 48:1500-1519.

40. WINTROBE M.M. "Clasificación, Pathogenesis y Etiology of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic Sistem". Clinical Hematology, Seventh Edition, 1, 4. Cap. 46:1432-1471.
41. WITTS ET AL. "Chronic Granulocitic Leukemia: Comparison of Radiotherapy and Busulfan Therapy. Report of the Medical Research Councils Working Party for Therapeutic Trials in Leukemia". British Medical Journal, 1968. 1:205.
42. WOLF D.J. ET AL. "Factors Associated with Prolonged Survival in Chronic Myeloid Leukemia". Cancer 42:1957-1963, 1978.

Br.


BENJAMIN CARCAMO GARCIA

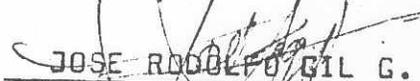

JAIME COHEN A.

Asesor.

Dr. JAIME COHEN A.
 1.ª Unidad de Hematología
 Hospital Roosevelt.


DR. ALFREDO NUILA E.

Director de Fase III

Dr. 
JOSE RODOLFO GIL G.

Revisor.

Dr. José Rodolfo Gil Graenidge
 Médico y Cirujano
 Colegiado #090

Dr. 
RAUL A. CASTILLO R.

Secretario


Dr. ROLANDO CASTILLO MONTALVO

Decano.