

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.**

**COMPARACIÓN DE PROTOCOLOS DE INDUCCIÓN A LA  
REMISION DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA UTILIZADOS  
EN PACIENTES DE 0-13 AÑOS EN LA UNIDAD DE HEMATOLOGIA  
PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS,  
ENERO 1,997- DICIEMBRE 2,001.**

**LLUVITZA GERALDINA ROMERO SANTIZO.**

**MEDICA Y CIRUJANA.**

**GUATEMALA, JULIO 2,002**

## Í N D I C E

Capítulos	No. de página
I. Título y subtítulo.....	1.
II. Introducción.....	1
III. Definición del problema.....	3
IV. Justificación.....	5
V. Objetivos.....	6
VI. Revisión Bibliográfica.....	7
A. Leucemia Linfoblástica Aguda.....	7
1. Concepto.....	7
2. Epidemiología.....	7
3. Etiología.....	8
4. Clasificación.....	9
a. Por inmunofenotipo.....	9
b. Por factores de riesgo.....	10
5. Cuadro clínico.....	11
a. Diagnóstico diferencial.....	11
6. Factores de mal pronóstico.....	11
7. Citogenética.....	12
8. Tratamiento.....	12
a. Fase de inducción a la remisión.....	13
b. Fase de intensificación-consolidación.....	16
c. Fase de mantenimiento.....	17
9. Cuidados generales para el paciente.....	17
10. Remisión obtenida.....	19
11. Resistencia al tratamiento.....	19
12. Complicaciones de la LLA.....	20
13. Complicaciones al administrar quimioterapia	
a. Extravasación.....	20
b. Terapia antiemética.....	21
c. Hiperuricemia.....	21
14. Recaída de LLA.....	21
a. Tempranas.....	22
b. Intermedias.....	22
c. Tardías.....	22
d. Transplante de médula ósea.....	23
VII. Material y Métodos.....	24

A. Metodología.....	24...
1. Tipo de estudio.....	24
2. Sujeto de estudio.....	24.
3. Población de estudio.....	24
4. Criterios de Inclusión y exclusión.....	24
5. Variables de estudio.....	26
6. Instrumentos de recolección y medición.....	30.
7. Ejecución de la investigación.....	30
B. Recursos.....	30
1. Materiales.....	30
2. Humanos.....	30
3. Físicos.....	30
4. Económicos.....	30
5. Cronograma de actividades.....	31
VIII. Presentación de resultados.....	32
IX. Análisis y discusión de resultados.....	36
X. Conclusiones.....	46
XI. Recomendaciones.....	47
XII. Resumen.....	48
XIII. Referencias bibliográficas.....	49
XIV. Anexos.....	

## INTRODUCCION

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la enfermedad oncológica más frecuente en Pediatría en nuestro medio por lo que resulta indispensable realizar investigaciones constantes para conocer ampliamente las características con las que se presenta.

Identificando lo anterior expuesto, en el presente estudio se compararon los cuatro protocolos de inducción a la remisión de LLA tomando en cuenta la frecuencia de recaídas posteriores a la inducción, efectos secundarios de los medicamentos administrados y los factores de mal pronóstico identificados en cada paciente al momento del diagnóstico.

Se revisaron los expedientes clínicos de niños de 0-13 años que habían iniciado quimioterapia en la Unidad de Hematología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios durante el período de enero de 1,997 a diciembre del 2,001; para obtener los datos necesarios para éste estudio.

Se encontraron en total 79 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para ésta investigación y se llegó a determinar que el protocolo "D"(el que incluye Vincristina,L-asparaginasa, Metrotexate y Prednisona) es el que más se ha utilizado, el que mayoritariamente ha logrado la remisión total de los pacientes y el que ha provocado menor incidencia de recaídas a corto y largo plazo sin conducir a severos efectos secundarios durante las cuatro semanas de inducción a la remisión, los cuales no se pueden evitar por la agresividad de los medicamentos antineoplásicos.

Tomando en consideración lo importante que es la identificación de factores de mal pronóstico en pacientes con

diagnóstico de LLA se determinó que la leucocitosis  $> 50,000/\text{mm}^3$ , la DHL  $>600$  Unidades y el sexo masculino influyen negativamente para lograr alcanzar una remisión óptima, una respuesta adecuada al tratamiento y evitar recaídas post-inducción por lo que no se debe pasar por alto la relevancia de éstos factores, individualizando a cada paciente con diagnóstico reciente y clasificarlo en base al riesgo para así iniciar el tratamiento indicado lo antes posible.

Con bases teóricas y comprobadas a través de la realización de éste estudio se puede afirmar que es necesario llevar medidas paralelas al tratamiento con quimioterapia, que integren al niño con LLA en un entorno sano y estable tanto físico y psicológico para así poder sobrellevar los efectos colaterales que conlleva la terapia de ésta enfermedad.

### III

#### DEFINICION Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

La leucemia es una enfermedad neoplásica hematológica que se caracteriza por la proliferación clonal de células hematopoyéticas inmaduras que nacen en la médula ósea, dividiéndose por la serie celular afectada en: Linfoblástica y Mieloblástica, y por período de tiempo en agudas y crónicas.

En pediatría la Leucemia Linfoblástica Aguda(LLA) es la forma más común de leucemia, con la edad máxima en 3-4 años (4,23 ).

A través del tiempo se le ha atribuido a varios factores como nitritos de la dieta, exposición a radiación ionizante ,virus y medicamentos, así como a anomalías cromosómicas( 7,32, 38).

En la actualidad 65% de los niños con LLA pueden curarse con los planes terapéuticos de quimioterapia combinada contemporánea, logrando una sobrevida de 60-70%(32).

La quimioterapia combinada tiene el objeto de producir efecto antitumoral aditivo o sinérgico sin ocasionar toxicidad adicional; los planteamientos específicos para la terapéutica difieren de un centro a otro, sin embargo los protocolos actuales de manera invariable incluyen tres fases:

- 1.Inducción a la remisión.
- 2.Intensificación-consolidación.
- 3.Mantenimiento.

En la primera fase de tratamiento de inducción a la remisión de LLA se administra un esquema intenso de quimioterapia inicial, utilizando dosis altas de dos o más medicamentos con el objeto de lograr la máxima citorreducción y lograr recuperación normal de la médula ósea en poco tiempo y por tanto evitar la morbilidad ocasionada por hipofunción de la médula ósea (hemorragia e infección).

El régimen de inducción comprende los fármacos: Vincristina, metotexate, doxorubicina, L-asparaginasa y prednisona, dando como resultado una remisión completa de más del 95% en 80% de pacientes diagnosticados(39).

Con el tratamiento actual deben inducirse remisiones completas en 98-99% de niños con LLA de diagnóstico reciente(45).

En el presente estudio se comparó la eficacia de los cuatro protocolos terapéuticos utilizados en la fase de inducción a la remisión de LLA en la Unidad de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, analizando la frecuencia de recaídas y efectos secundarios de los fármacos antineoplásicos y se determinó cual es el protocolo asociado a mejores resultados obtenidos.

## IV

## **JUSTIFICACION.**

La leucemia Linfoblástica Aguda(LLA) constituye un gran porcentaje de las neoplasias en Pediatría, por lo que un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado determinan una evolución satisfactoria.

Es de gran importancia evaluar los protocolos de quimioterapia que se utilizan en cada fase del tratamiento de LLA, sin embargo el protocolo empleado en la fase de inducción a la remisión influye directamente en el logro de una remisión óptima y baja frecuencia de recaídas.

Se han utilizado varios protocolos en esta fase de inicio a la quimioterapia, pero no se cuenta con datos estadísticos en la Unidad de Hematología Pediátrica que apoyen el empleo de un protocolo en particular, basado en menor frecuencia de recaídas, efectos secundarios leves y remisión al final de la quinta semana de tratamiento.

En el presente estudio se compararon los protocolos utilizados en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en la fase de inducción a la remisión relacionándolos con la presencia de recaídas en quienes utilizaron dichos protocolos.

La importancia de determinar un protocolo de inducción a la remisión que sea utilizado como primera elección en el tratamiento de LLA en Pediatría es el motivo o razón de éste estudio para contribuir con la reducción de la estancia y costos hospitalarios.

## V

### OBJETIVOS

#### A. GENERAL :

Revisar los protocolos de inducción a la remisión utilizados en niños de 0-13 años con Leucemia Linfoblástica Aguda y la frecuencia de recaídas.

#### B. ESPECIFICOS:

1. Identificar pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda independiente del estadio clínico, morfológico e inmunofenotipo.
2. Determinar el protocolo de tratamiento aplicado en la fase de inducción a la remisión.
3. Analizar la remisión de Leucemia Linfoblástica Aguda a través de los informes de médula ósea y relacionarlos con las recaídas.
4. Clasificar las recaídas de Leucemia Linfoblástica Aguda en tempranas, intermedias y tardías.
5. Identificar los efectos secundarios registrados por el paciente según protocolo administrado.
6. Determinar los factores de mal pronóstico registrados en el expediente médico de los pacientes al momento del diagnóstico.

# VI

## MARCO TEORICO

### A. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

#### 1. Concepto:

La leucemia Linfoblástica Aguda es el resultado de la proliferación clonal de células leucémicas precursoras que sustituyen a la población de células hemáticas normales que nacen en la médula ósea (47).

Primero se activa un protooncogen por creación de un gen de fusión con propiedades oncógenas, se alteran proteínas reguladoras que controlan el crecimiento y la diferenciación hemopoyética. Hay pérdida o inactivación de genes cuyas proteínas suprimen la leucemia, y evitan la diferenciación normal y muerte celular programada (32,48).

#### 2. Epidemiología:

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la forma más común de Leucemia constituye el 85%; y es el tipo más común de neoplasias en la infancia pues comprende el 35% de ellas.

En países desarrollados tiene una incidencia de 31 por millón, en Guatemala no se cuenta con datos estadísticos al respecto (6).

A nivel mundial la frecuencia, distribución por edad y subtipo de ésta muestran diferencias geográficas notables que podrían reflejar la variabilidad en la susceptibilidad genética, factores ambientales, o ambos, sin embargo en países como el nuestro se ha registrado que la edad de máxima incidencia es de 3-4 años y el sexo más afectado es el masculino (6,30).

En la actualidad 2/3 o más de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda pueden curarse con los planes terapéuticos

contemporáneos, la quimioterapia adecuada y profilaxis al Sistema Nervioso Central.

Cinco años después del diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda 60-70% de los niños que recibieron tratamiento completo de quimioterapia estarán vivos, en remisión completa continua y el riesgo de recaída en ellos será bajo(6,28 ).

### 3. Etiología:

Existen varias hipótesis sobre la etiología de ésta enfermedad; en épocas anteriores se le relacionaba únicamente con peligros ambientales y ocupacionales, nitritos de la dieta, plaguicidas y radiación ionizante; también se asoció a la presencia de múltiples defectos genéticos constitucionales e inmunodeficiencias congénitas (Ej. Síndrome de Down, Ataxia-Telangiectasia, Síndrome de Bloom(6,33,39).

Una hipótesis atractiva es que la exposición intraútero de células hematopoyéticas a agentes oncológicos puede inducir cambios moleculares y desencadenar una Leucemia Linfoblástica Aguda(49).

Los estudios más recientes determinan que la causa principal de Leucemia Linfoblástica Aguda de la infancia podría ser una mutación espontánea porque las células precursoras linfoides tienen un alto índice de proliferación y mayor propensión a los reordenamientos de genes durante la primera infancia por lo que son más susceptibles a las mutaciones.

Los desplazamientos cromosómicos se pueden detectar en un número substancial de casos de Leucemia Linfoblástica Aguda pediátrica, y algunos tienen importancia para el pronóstico de la misma (18,26,35).

Los linfoblastos de un paciente en particular tienen receptores de antígenos únicos a ese paciente por lo que estudios recientes apuntan al hecho de que los receptores específicos de antígenos podrían estar presentes al momento del

nacimiento en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, lo cual indica un origen prenatal del clon leucémico (12).

#### 4. Clasificación:

En el pasado la Leucemia Linfoblástica Aguda se clasificó mediante la utilización del criterio Francoaméricobritánico (FAB) según morfología de los linfoblastos en L1,L2 y L3. En la actualidad en Estados Unidos ya no se utiliza ésta clasificación pues se determinó el inmunofenotipo y antígenos específicos para cada tipo de leucemia requiriendo una citometría de flujo con material de médula ósea, en nuestro medio no siempre se cuenta con los recursos necesarios para realizarla por lo que se clasifica morfológicamente y solo en casos especiales se realiza dicho examen (26,34,41).

a. Según inmunofenotipo celular la Leucemia Linfoblástica Aguda

se clasifica así:

- i. PRECURSORA B: Constituye el 75%; expresa los antígenos CD19,HLA-DR y CD10.
- ii. CON MADURACION DE CELULAS B: Con un 5% se subdivide :
  - ii.a. Pre B temprana. (Inmunoglobulina libre).
  - ii.b. Pre B(Inmunoglobulina citoplasmática).
  - ii.c. Células B (Inmunoglobulina de superficie).
- iii. CELULAS T: Comprende el 15%, y expresa los antígenos CD2,CD7,CD5 ó CD3.
- iv. MIELOGENA: Con un 5%, expresa el antígeno mieloide MLL y tiene el reordenamiento genético TEL/AML-1(7,18,23,33,35,41).

La leucemia linfoblástica aguda de células B en maduración es una manifestación sistémica del linfoma no Hodgkin de Burkitt y del similar a Burkitt y su tratamiento es completamente diferente del de otras formas de leucemias en la infancia(26).

b. Tomando en consideración que la mayor parte de leucemias linfoblásticas agudas son de células B se creo una clasificación de ellas en base al riesgo que conllevan al paciente:

i. Riesgo bajo:

- Hiperdiploidia (más de 50 cromosomas).
- Fusión TEL-AML1.
- Dic(9;12).

ii. Riesgo intermedio:

- t(1;19).

iii. Riesgo Alto:

- MLL reordenado.
- Fusión BCR/ABL(cromosoma filadelfia).
- Hipodiploidia(menos de 45 cromosomas).  
(23,29,32,41).

Estudios realizados con pacientes de bajo riesgo de leucemia de células B han demostrado que en sus células hay mayor acumulación de metrotexate y un aumento a la propensión de apoptosis (4).

## 5. Cuadro clínico:

Dentro de los síntomas y signos que se presentan en pacientes con leucemia linfoblástica aguda están: Palidez,

fiebre, dolor óseo linfadenomegalia moderada no dolorosa, hepatoesplenomegalia, fatiga, letargia, alteración del estado general, neutropenia, anemia, petequias, equimosis y hemorragias retinianas causadas por trombocitopenia(6,27,33).

Otras menos habituales son nódulos subcutáneos(leucemia cutis), aumento de las glándulas salivales(Síndrome de Mikulicz), tumefacción dolorosa del escroto, parálisis de los pares craneales, papiledema y priapismo por obstrucción mecánica de los cuerpos cavernosos y las venas dorsales a causa de la leucostasis.(6,43,47).

#### a. Diagnóstico Diferencial:

Es importante diferenciar la Leucemia Linfoblástica de la Mieloblástica ya que el tratamiento es completamente diferente.

La anemia aplásica, la infiltración medular del neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer pulmonar de células pequeñas, mononucleosis infecciosa y tos ferina; se encuentran dentro de los diagnósticos diferenciales. La osteomielitis, artritis aguda o reactiva también se consideran al momento del diagnóstico de LLA.

### 6. Factores de mal pronóstico de L.L.A.

- a. Edad mayor de 10 años.
- b. Edad menor de 1 año.
- c. Sexo masculino.
- d. Masa mediastinal.
- e. Leucocitosis mayor de 50,000/mm<sup>3</sup>.
- f. DHL mayor de 600mg/dl.
- g. Recaída temprana.
- h. Poca respuesta al tratamiento.

- i. Anormalidad 11q23.
- j. Presencia de cromosoma filadelfia.
- k. Ausencia de expresión de antígeno CD10.  
(5,19,28,36,37,44).

En los datos obtenidos del laboratorio se observa disminución de hemoglobina y plaquetas.

Existe una anemia normocítica-normocrómica sin reticulocitos y granulocitopenia (6).

Los rayos X de hueso evidencian imágenes sugestivas de leucosis, bandas claras metafisiarias, osteólisis y adelgazamiento del periostio(39).

## 7. Citogenética

Hay estudios que indican que aunque muchos niños con leucemia linfoblástica aguda expresen el CD34 y CD38 en sus células leucémicas, también en la población general se expresan éstos antígenos por lo tanto el trasplante hematopoyético autólogo en niños con ésta enfermedad requiere una definición rigurosa del fenotipo CD34+ y CD38-(3,5).

Existe mucha controversia en que la fusión TEL/AML1 que ocurre en 25% de niños con LLA se asocia a pronóstico favorable y baja incidencia de recaídas, pero se necesitan más estudios para confirmar éste dato (23).

## 8. Tratamiento:

El tratamiento de los niños con LLA se divide en tres fases:

- a. Inducción a la remisión( 4 semanas).
- b. Intensificación–consolidación(1-2 años).
- c. Mantenimiento(2-3 años).

Existen tratamientos para todos los pacientes con LLA infantil, el de primera línea es quimioterapia, aunque la radioterapia puede usarse en ciertos casos y el trasplante de médula ósea está siendo estudiado en pruebas clínicas(2,11,13,22).

Se busca que la selección de esquemas de tratamiento de las enfermedades hematológicas sea eficaz, seguro y de bajo costo, particularmente porque se utilizan muchos fármacos que propician efectos secundarios e interacciones de drogas de costo elevado.

Es esencial conocer las acciones y toxicidades clínicas de un medicamento, su farmacocinética e interacciones con otros fármacos. En general, las dosis altas intermitentes son más efectivas que las dosis bajas continuas o megadosis únicas, igualmente es más efectiva una combinación de 2 ó más medicamentos que un medicamento único. La programación de los esquemas contempla el tiempo de duplicación del tumor y el tiempo para recuperación de la toxicidad(11,40).

#### a. Fase de Inducción a la Remisión:

Los medicamentos antineoplásicos específicos de fase del ciclo celular utilizados en LLA son:

Fase G1; postmitosis. L-asparaginasa y esteroides.

Fase S; síntesis de ADN. Metrotexate y 6-mercaptopurina.

Fase M; mitosis. Vincristina.

#### i. Vincristina:

Incluida dentro del grupo de los alcaloides de la vinca, se liga a los microtúbulos e inhibe la formación de husos mitóticos.

El 70% se metaboliza en el hígado y el otro 30% se desconoce, se administra únicamente intravenoso.

El efecto más temido es la neurotoxicidad ( parestesias de manos, dedos extremidades inferiores y pérdida de reflejos tendinosos profundos), es el fármaco que causa menor mielosupresión en LLA (32,47).

La dosis de Vincristina se reduce en 50% en pacientes con Bilirrubina menor de 3 mg/ml, no es necesario reducir la dosis por alteración de la función renal. A dosis mayor de 1.5 mg/m<sup>2</sup> puede causar un incremento en endorreduplicación de los megacariocitos dando aumento de plaquetas circulantes(47).

#### ii. L-asparaginasa:

Se utiliza en tratamiento de neoplasias de células linfoides pues éstas necesitan la L-asparagina exógena para su crecimiento la cual es destruida por la L-asparaginasa a ácido aspártico y amonio. No cruza la barrera hematoencefálica(13,47).

Se administra intravenoso/intramuscular, pero se ha sugerido que la mejor forma de aplicación es en infusión de 20-40 minutos(48).

Dentro de las reacciones secundarias que produce estan: Urticaria, anafilaxia, hipoalbuminemia, hipoglicemia, hipertrigliceridemia.

Asociado a hemorragias por: Déficit de antitrombina III, proteína C Y S, fibrinógeno, factores II,VII,IX Y X. También produce disfunción cerebral(confusión, estupor y coma) en 25%.

Se ha documentado hepatotoxicidad cuando los niveles de amonio son mayores de 900 ug/100ml.

Puede utilizarse para evitar la mielosupresión después de dosis altas de metrotexate(8).

La dosis en inducción es de 1000 U/kg por 10 dias.

Se han realizado estudios con Pegaspargasa, que es una forma alternativa de la L-asparaginasa en la que está modificada por el adjunto covalente glicolpolietileno y se ha encontrado el mismo efecto antitumoral sin disminución de los efectos secundarios(10,31).

#### iii. Metrotexate:

Inhibe la dihidrofolato reductasa lo que agota las coenzimas de folato celular e inhibe la síntesis de ADN y ya no se da la réplica celular.

Puede causar mielosupresión, mucositis, diarrea, hemorragia, hepatotoxicidad e insuficiencia renal.

Dentro de la fase de inducción a la remisión se utiliza por vía intratecal como profilaxis del SNC y tratamiento subclínico, para lograr una terapia santuario eficaz del SNC reduciendo la neurotoxicidad al mínimo, a dosis de 0.2-0.5mg/kg, con un máximo de 15mg por dosis;

encontrando como efecto secundario importante el Síndrome de irritación meníngea, el cual se caracteriza por: Aracnoiditis aguda, demencia, déficit motor, meningoencefalitis y coma; éste síndrome no cede a la administración de leucovorina que es un antagonista del metrotexate (15,25).

También se utiliza en la fase de mantenimiento de LLA en dosis de 10-25mg/día por 4-8 días con 7-10 días de reposo(13,40).

Es recomendable reducir la dosis de metrotexate en forma proporcional a la depuración de creatinina e hidratar al paciente.

La reducción del transporte de folato ocasionado por la administración de metrotexate es más marcado en LLA de linaje T (4,45).

#### iv. Doxorrubicina:

Es el único medicamento inespecífico del ciclo celular empleado en inducción a la remisión de LLA, pertenece al grupo de antibióticos antitumorales antraciclenos, aislado del *Streptomyces peucetius*.

Se le conocen tres mecanismos principales:

- Se une al ADN y se intercala entre las bases.
- Se une a membranas celulares y altera el flujo de iones.
- Induce la formación de radicales libres.

Su administración es intravenosa exclusivamente, a dosis de 30- 60mg/m<sup>2</sup>/día.

Se reducirá la dosis al 50% en caso que la bilirrubina fuera de 1.2-3.0mg/dl y al 75% si fuera mayor de 3mg/dl(14,27 ).

La dosis máxima acumulativa es de 550mg/m<sup>2</sup>, la cual se debe limitar en pacientes con enfermedad cardiaca previa, hipertensión arterial de más de 5 años y en edad mayor de 70 años(37,42).

Sus efectos secundarios son: Mielosupresión aguda, arritmias, alteración de la conducción, estomatitis, náuseas, vómitos, color rojizo en la orina, irritación local y necrosis tisular si se extravasa.

También produce alopecia en 80% de los pacientes, la cual es reversible(40).

Se recomienda tener un ECG previo a la aplicación de éste fármaco y un ecocardiograma en pacientes con riesgo de cardiotoxicidad, aunque ésta puede ser reducida con el uso de dexrazoxano(1,48).

#### v. Prednisona:

Es el esteroide utilizado en nuestro medio como coadyuvante del tratamiento de LLA, se utiliza en todas las fases.

En la de inducción a la remisión se inicia con una dosis de 60mg/m<sup>2</sup>/día por tres semanas, luego se va disminuyendo la dosis de 5mg cada dos días hasta entrar a la fase de mantenimiento.

Se ha comparado el uso de prednisona con el efecto de la dexametasona obteniendo con ésta última menos recaídas del SNC y médula ósea, pero debe usarse con precaución en pacientes con terapia de inducción intensiva ya que parece aumentar la frecuencia y severidad de complicaciones infecciosas. Se necesitan más investigaciones al respecto. La suspensión brusca o disminución rápida de la prednisona puede dar como resultado una insuficiencia corticosuprarrenal secundaria(9,20,21).

Sin embargo continua la prednisona siendo la primera elección en cuanto a esteroides asociada también como factor predictor la respuesta del paciente a éste fármaco(9,15).

b. Fase de Intensificación-consolidación:

Esta fase comprende el empleo de los mismos fármacos de inducción, solo que a dosis más altas e intervalos más cortos.

Los pacientes deben recibir la intensificación después de lograda la remisión y antes de comenzar la terapia de mantenimiento(15,45).

Cuando se obtuvo una remisión parcial el objetivo de ésta fase es erradicar el mayor número de células residuales que se sabe persisten y son responsables de recaídas tempranas, también contempla quimioprofilaxis al SNC simultánea con radioterapia craneal para erradicar células malignas en el SNC lugar donde no actúan los medicamentos que se usan en la inducción a la remisión (2,11,25,30).

c. Fase de Mantenimiento:

Se utiliza 6-mercaptopurina a dosis de 2.5mg/kg/día por vía oral; ésta inhibe la síntesis de purinas y la interconversión de pirimidinas.

También metrotexate en las dosis antes mencionadas y Vincristina 1.4mg/m<sup>2</sup> semanal por un lapso de 2-3 años.

El extender la duración de la terapia de mantenimiento a más de 5 años no mejora los resultados para el paciente(6,32,42).

El objetivo de ésta fase es mantener niveles terapéuticos de quimioterapia y evitar la recaída del padecimiento, tiene una duración mínima de 2 años.

9. Cuidados generales para el paciente:

Ya que la mielosupresión es una consecuencia prevista tanto de la leucemia como de su tratamiento con quimioterapia, es imperativo que los pacientes sean vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Deben haber instalaciones adecuadas para el apoyo hematológico como para el tratamiento de complicaciones infecciosas en todas las fases del tratamiento de LLA.

Los niños con LLA que presentan enfermedad del SNC al momento del diagnóstico, generalmente reciben radiación craneal además de la quimioterapia sistémica e intratecal apropiada, estudios recientes demostraron mayor sobrevida al asociar radiación craneal a la quimioterapia intratecal(1,25).

Pero en niños menores de 5 años que recibieron radiación se ha encontrado déficit de habilidades verbales y en la capacidad de procesar(30,42).

Niños con LLA de alto riesgo pueden tener una respuesta lenta a la quimioterapia inicial y deben ser tratados con regímenes intensivos y aumento de quimioterapia post inducción en dosis y duración del tratamiento(42,45).

*Factores de crecimiento hematopoyético:* Son útiles en la mielosupresión por fármacos antineoplásicos, éstos factores son citoquinas, glucoproteínas que estimulan la proliferación, diferenciación y actividad funcional de neutrófilos, monocitos y macrófagos.

El factor de estimulación de colonias de granulocitos(G-CSF) y el factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos(GM-CSF); disminuyen episodios de bacteriemia, infección fúngica diseminada, celulitis, otitis media, infección del catéter venoso central, enterocolitis por *Clostridium difficile* y linfadenitis; incrementando la cifra de leucocitos de 1-14 días de administrados(17).

*Paciente neutropénico postquimioterapia:* El número de pacientes neutropénicos se ha incrementado en años recientes desde el advenimiento de la quimioterapia antineoplásica, existe una relación inversa entre la cuenta absoluta de neutrófilos y el riesgo de infección, por lo que está demostrado que es preferible utilizar tempranamente antibióticos de amplio espectro de forma empírica dado que las pruebas diagnósticas no son lo suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar la causa de un episodio febril. Se recomiendan combinación de antimicrobianos considerando los riesgos locales de infección nosocomial, la sensibilidad antimicrobiana habitual en la institución, los hallazgos clínicos, los padecimientos de base y el antecedente de empleo de antimicrobianos en el paciente.

#### 10. Remisión obtenida:

Para facilitar el análisis del resultado del tratamiento en la fase de inducción a la remisión, éstas se clasifican así:

- a. *Remisión completa:* Es la desaparición objetiva de la enfermedad y regreso a la actividad normal, con un recuento de linfoblastos menor del 5%.
- b. *Remisión parcial:* Es la reducción del 50% ó más de la enfermedad medible, con un recuento de linfoblastos de 6-50%.
- c. *Remisión nula:* Es la persistencia de la enfermedad progresiva, recuento de linfoblastos mayor del 50%.

#### 11. Resistencia al tratamiento:

La resistencia surge por aumento de la actividad del sistema de transporte de glucoproteína P en células con resistencia a múltiples fármacos y con alteración de la actividad de la topoisomerasa II.

Según la hipótesis de selección clonal las situaciones propicias para que surja resistencia a medicamentos incluyen la

aparición espontánea de mutantes resistentes y la selección de células resistentes al fármaco, bajo la presión que impone la quimioterapia(29,48).

El empleo de múltiples fármacos que no comparten el mecanismo de resistencia es más eficaz que el uso de agentes solos. La resistencia a la Vincristina surge por la adquisición de un fenotipo de resistencia a múltiples fármacos o la aparición de microtúbulos con menor avidéz de unión por alcaloides de vinca.

La resistencia a metrotexate es por aumento de los niveles de dihidrofolato reductasa por medio de amplificación génica, poliglutamilación deficiente y disminución de la captación celular, por lo que se debe ajustar la dosis para obtener resultado exitoso(1,14).

En teoría, la quimioterapia del cáncer es curativa si el tratamiento inicial fuese suficiente para erradicar las células malignas antes de que pudieran adquirir resistencia a medicamentos.

## 12. Complicaciones de la LLA:

Dentro de las complicaciones más graves están los santuarios leucémicos que se localizan en el SNC y los testículos (6% del fracaso terapéutico).

El síndrome hemorrágico severo, estado séptico, dificultad respiratoria por compresión mediastinal, leucostasis por hiperviscosidad sanguínea(34).

En pacientes pediátricos que utilizaron radioterapia se ha encontrado alteración neurológica, retraso del crecimiento y desarrollo, así como peligro de segundo cáncer primario.

No hay indicaciones de un incremento de los defectos del nacimiento o cánceres en la descendencia de los sobrevivientes adultos de LLA de la niñez(29,32).

Se requiere asesoría eficaz e intervención psicoeducacional temprana porque los sobrevivientes adultos de una LLA en la infancia tienen riesgo de alteración emocional y falta de empleo.

### 13. Complicaciones al administrar quimioterapia:

En pacientes con punciones venosas repetidas se puede presentar fragilidad y espasmos, para lo cual se debe aplicar calor local y colocarlo manteniendo la gravedad del miembro para producir vasodilatación.

Se puede producir dolor al administrar el medicamento, ésto se debe generalmente a que se usó como diluyente alcohol con un ph ácido, presencia de flebitis, insuficiencia circulatoria, espasmo venoso y factores psicológicos (6,47).

*a. Extravasación:* Los medicamentos quimioterápicos en su mayoría son irritantes a la piel, esclerosantes y producen dolor, flebitis a la administración y salida de la línea venosa causando ulceraciones graves en la piel, quemadura química y hasta necrosis, para lo anterior es necesario suspender la infusión del medicamento, aplicar hielo y colocar el miembro en alto.

Desafortunadamente las venas de los pacientes con quimioterapia frecuentemente son móviles y frágiles, las múltiples punciones originan trombosis y limitan los sitios de punción por lo que son recomendables los catéteres de larga permanencia(12,,22).

*b. Terapia Antiemética:* Los factores responsables de la aparición de náusea y vómito en el paciente con cáncer son: Efectos por la presión del tumor, aumento de la presión intracraneana, gastritis, radioterapia, muerte celular masiva,

hipotensión, anormalidades de electrolitos, hipercalcemia, hipoxia, uremia, hipotiroidismo y dolor(6,27).

La antiemesis profiláctica comprende el reposo, sedación, alimentos fríos o helados. La antiemesis terapéutica incluye el uso de fenotiazidas, proclorperazina, ondansetron, metoclopramida (20).

*c. Hiperuricemia:* Resulta del aumento de recambio celular y secuela de la terapia citorreductora; se debe hidratar al paciente, prescribir alopurinol y alcalinizar la orina.

#### 14. Recaída de LLA:

Se define como la presencia de linfoblastos en sangre, médula ósea y LCR, después de haber alcanzado una remisión total o parcial.

Debido a que casi todos los niños con LLA alcanzan una remisión inicial, el mayor obstáculo para la cura es una recaída de médula ósea o extramedular (SNC ó testicular)(8,14).

*Las recaídas se clasifican en:*

- a. *Tempranas:* Abarcan de la 6ta semana del diagnóstico hasta un año de tratamiento, tienen un 20% de supervivencia a largo plazo.
- b. *Intermedias:* De 1-3 años después del diagnóstico, con una supervivencia de 30-45% de supervivencia a largo plazo.
- c. *Tardías:* Se dan de 3-5 años después del diagnóstico, una supervivencia de 80% a largo plazo(1,32,48).

Se ha relacionado las mutaciones de CD45 con recaídas de LLA, sin embargo últimos estudios revelaron que éstas ocurren en algunos pacientes con LLA del linaje T y pueden tener importancia biológica (42 ).

Estudios sugieren que la adquisición de deleciones en genes que codifican las proteínas p15/p16 se asocian con progresión de LLA en niños, así como juegan un rol importante en la biología de recaídas(5,18).

En la actualidad la mayoría de los niños con LLA que reciben la terapia sistémica apropiada, combinada con quimioterapia intratecal dan como resultado una tasa de recaída del SNC menor de 5%, por lo que la selección de la terapia para el niño cuya enfermedad recurre depende de varios factores entre los cuales se encuentran:

El tratamiento previo, si la recaída es medular o extramedular y las consideraciones individuales de cada paciente(6,39).

Aunque los descubrimientos de genes en la LLA no se han trasladado de manera directa hacia una terapéutica eficaz, hay razón para pensar que ésta enfermedad llevará finalmente a una intervención molecular, entre tanto se está haciendo todo lo posible para aumentar la eficacia de los regímenes que existen en tanto se reducen sus efectos secundarios tóxicos.

Una de las estrategias terapéuticas más importantes que se utilizan en niños con LLA constituye el asignar el tratamiento en base al riesgo de cada paciente.

Recientemente existen ensayos clínicos que investigan nuevos agentes y combinaciones terapéuticas que deben ser tomadas en cuenta en los niños con LLA recurrente.

Se están desarrollando terapias específicas para la LLA, como la terapia monoclonal basada en los anticuerpos y la utilización de medicamentos que inhiben las señales de los conductos transductales que son necesarios para el crecimiento y desarrollo de las células leucémicas.; el reto es identificar tratamientos específicos para subtipos de LLA definidos genéticamente(44).

Se encuentra bajo evaluación el papel que juega el trasplante de médula ósea con donantes emparentados o no, apareados con HLA, para los niños menores de 2 años con LLA cuyas células leucémicas tienen anomalías del cromosoma 11q23 y

quienes por consiguiente corren un alto riesgo de fracasar ante el tratamiento(16,38,46).

El trasplante de médula ósea alógena tiene dos indicaciones y son:

LLA refractaria de niños en segunda remisión.

Adultos de alto riesgo en la primera remisión.

El trasplante de médula autóloga no se ha comprobado eficaz en LLA (16,38).

## VII

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### A. METODOLOGÍA.

1. *Tipo de estudio.*

Estudio retrospectivo comparativo de protocolos de quimioterapia en la fase de inducción a la remisión de LLA.

2. *Sujeto de estudio.*

Todas las historias clínicas de pacientes de 0-13 años con diagnóstico de LLA que recibieron quimioterapia en la fase de inducción a la remisión, durante el período de enero 1997 a diciembre 2001 en la Unidad de Hematología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios.

3. *Población del estudio.*

Se tomaron para el estudio a todos los pacientes diagnosticados con LLA desde el 1 de enero 1997 al 31 de diciembre 2001 y se obtuvieron los datos del expediente clínico de cada paciente.

4. *Criterios de inclusión de sujetos al estudio.*

Se incluyeron a todos los niños de 0-13 años con diagnóstico de LLA que iniciaron protocolo de inducción a la remisión en la Unidad de Hematología del Hospital General San Juan de Dios.

Se incluyeron a niños que aunque tengan más de 13 años, recibieron el protocolo de inducción a la remisión antes de los 13 años en el período comprendido para el estudio y se les dió seguimiento para evaluar recaídas.

5. *Criterios de exclusión de sujetos al estudio.*

Se excluyeron a los niños que no siguieron con la fase de intensificación-consolidación y mantenimiento.

Se excluyeron a los niños que no recibieron protocolos completos de inducción a la remisión independiente de la causa.

Y no se tomaron a los niños que recibieron los medicamentos incluidos en la inducción , fuera del protocolo de inducción a la remisión.

Se excluyeron todos los efectos secundarios presentados después de completar el protocolo que abarca las 4 primeras semanas de quimioterapia.

Se excluyeron a los pacientes diagnosticados con LLA L3 pues el tratamiento es completamente diferente a los protocolos mencionados en éste estudio.

6. *Variables de estudio.*  
(ver cuadro adjunto).

7. *Instrumentos de recolección y medición de las variables.*  
Formulario / boleta de recolección de datos.

8. *Ejecución de la investigación.*

El estudio de la medicina se ha dividido en ramas específicas y dentro de ellas existen sub ramas. La Hematología siempre ha sido mi favorita, seleccioné éste tema por la trascendencia que tiene en nuestro medio, por todos esos niños que por algún motivo les ha tocado padecer ésta enfermedad y consigo todos los efectos que conlleva su tratamiento. Consulté varias bibliografías para mejorar mis objetivos y delimitar el tema a investigar .

Revisé detenidamente los números de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LLA registrados en el libro de ingresos de la Unidad de Hematología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios desde enero 1997 a diciembre 2001, para obtener el número de historia clínica de cada expediente con diagnóstico de LLA.

Con el número de historia solicité los expedientes clínicos al encargado de archivo del hospital. Al tener los expedientes busqué los datos necesarios para responder las preguntas planteadas en la boleta de recolección de datos.

Llené la boleta y con los datos obtenidos se logró valorar las variables del estudio, se tabularon, graficaron y analizaron los datos obtenidos para plantear conclusiones y recomendaciones .

Se presenta el informe final de la investigación y como trabajo de investigación de tesis de grado.

7. *Instrumentos de recolección y medición de las variables.*  
Formulario / boleta de recolección de datos.

8. *Ejecución de la investigación.*

El estudio de la medicina se ha dividido en ramas específicas y dentro de ellas existen sub ramas. La Hematología siempre ha sido mi favorita, seleccioné éste tema por la trascendencia que tiene en nuestro medio, por todos esos niños que por algún motivo les ha tocado padecer ésta enfermedad y consigo todos los efectos que conlleva su tratamiento. Consulté varias bibliografías para mejorar mis objetivos y delimitar el tema a investigar .

Revisé detenidamente los números de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LLA registrados en el libro de ingresos de la Unidad de Hematología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios desde enero 1997 a diciembre 2001, para obtener el número de historia clínica de cada expediente con diagnóstico de LLA.

Con el número de historia solicité los expedientes clínicos al encargado de archivo del hospital. Al tener los expedientes busqué los datos necesarios para responder las preguntas planteadas en la boleta de recolección de datos.

Llené la boleta y con los datos obtenidos se logró valorar las variables del estudio, se tabularon, graficaron y analizaron los datos obtenidos para plantear conclusiones y recomendaciones .

Se presenta el informe final de la investigación y como trabajo de investigación de tesis de grado.

## B. RECURSOS.

### 1. Materiales:

- Libro de ingresos y egresos de la Unidad de Hematología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios.
- Expedientes clínicos de la población incluida en el estudio.
- Formulario / boleta de recolección de datos.
- Lápiz y lapicero.
- Computadora.

### 2. Humanos:

- Asesor. Dr. Abel Anzueto.
- Revisor. Dr. Ernesto Santizo.
- Docente. Dr. Carlos Mazariegos.
- Encargado de estadística del hospital.
- Encargado de archivo del hospital.

### 3. Físicos:

- Unidad de Hematología Pediátrica del hospital.
- Area de archivo y estadística.
- Biblioteca del Banco de Sangre del hospital.
- Biblioteca del hospital general.
- Biblioteca del INCAP.
- Biblioteca de la Facultad de medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

### 4. Económicos:

- Q.80.00 , para fotocopias.
- Q.225.00 . para tinta de impresora.
- Q.60.00 , para transporte urbano.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	FEBRERO			MARZO			ABRIL			MAYO			JUNIO			JULIO			
Asistencia al taller	X																		
Buscando tema de tesis.		X																	
Presentación del tema			X																
Aprobación del tema.			X																
Revisión de bibliografía.				X	X														
Realizar protocolo.					X	X													
Entrega de protocolo.						X													
Revisión del protocolo.							X	X	X										
Aprobación del protocolo									X	X									
Iniciar trabajo de campo.										X	X								
Obtención de resultados.											X								
Tabulación de resultados.												X							
Análisis de resultados.												X							
Realización Informe Final													X						
Presentación Informe Final														X	X				
Aprobación de Informa Fin.															X	X			
Trámites de Impresión.																X	X	X	

VIII

**PRESENTACIÓN DE RESULTADOS**

IX

**ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

## **CUADRO Y GRÁFICA N. 1**

Se puede observar que en total se presentaron 41 recaídas, de ellas fueron 10 (24%) después de aplicar el protocolo de inducción "A"; 13 (32%) después del protocolo "B"; 11 (27%) después del protocolo "C" y 7 (17%) después del protocolo "D".

Fueron 37 los pacientes con LLA que no recayeron durante el período de estudio y solamente uno de ellos no remitió al finalizar el protocolo de inducción "A" por lo que se le administraron otros esquemas de tratamiento antineoplásico.

El protocolo "A" se administró a 12 pacientes (15%) y de ellos solo un paciente no recayó; el protocolo "B" se administró a 19 (24%) y 6 de ellos no recayeron; el protocolo "C" se administró a 17 pacientes (22%) y también 6 de ellos no recayeron. Sin embargo el protocolo "D" se empleó en 31 pacientes (39%) y 24 de ellos no presentaron recaídas.

Se registraron 19 recaídas tempranas (46%); 11 de ellas (57%) fueron en médula ósea, 7 (37%) en SNC y una (6%) en testículos.

Recaídas intermedias fueron 17 (41%); de ellas 11 (65%) fueron en médula ósea, 6 (35%) en SNC y en testículos no se registró ninguna.

Recaídas tardías fueron 5 (12%); 2 de ellas (40%) en médula ósea, 2 (40%) en SNC y una (20%) fue testicular.

Con éstos resultados se observó que el protocolo "D" de inducción a la remisión se utilizó en mayor cantidad de pacientes y fue éste el que llevó a menor frecuencia de recaídas.

No así el protocolo "A" de inducción a la remisión pues se administró solo a 12 pacientes pero de ellos recayeron 10 (83%) y uno de ellos ni siquiera entró en remisión evidenciando su poca respuesta terapéutica.

Con los protocolos "B" y "C" de inducción a la remisión se registraron 6 pacientes que no recayeron con cada uno de éstos protocolos pero fueron 13 y 11 recaídas encontradas respectivamente, dando aproximadamente un 50% de efectividad antineoplásica.

Como se describió dentro de la revisión bibliográfica las recaídas son más comunes en médula ósea, \*( 15, 34,48) con un total de 24 recaídas en éste sitio( 59%); seguidas por 15 al SNC (37%) y 2 ( 5%) fueron testiculares.

**\*Véase referencias bibliográficas.**

## CUADRO Y GRÁFICA No. 2

Al finalizar el protocolo de inducción a la remisión se realiza un aspirado de médula ósea y se determina el grado de remisión de LLA que se obtuvo con el primer protocolo de quimioterapia.

Se encontró que en 13 pacientes que emplearon el protocolo "A" se lograron 10 remisiones; 7 de ellas fueron remisiones parciales (70%) y 3 remisiones totales (30%).

A 18 pacientes se les administró el protocolo "B" y se logró 17 remisiones; 12 (71%) remisiones parciales y 5 (29%) remisiones totales.

También el protocolo "C" logró 17 remisiones; 9 de ellas (53%) parciales y 8 (47%) totales. Pero el protocolo "D" logró remisión en los 31 pacientes a quienes se les administró y de éstas remisiones fueron 17 (55%) remisiones totales y 14 (45%) remisiones parciales.

Es importante resaltar que la utilización del protocolo "D" de inducción a la remisión fue determinante para alcanzar 17 de las 33 remisiones totales y 14 de las 42 remisiones parciales, superando en ambas a los otros tres protocolos de inducción utilizados.

También se debe mencionar que del total de pacientes (79) no entraron en remisión 4, y a 3 de ellos (75%) se les aplicó el protocolo "A" y al otro de ellos se le aplicó el protocolo "B".

Por lo anterior se suman los resultados favorables para apoyar el empleo del protocolo "D", llevando a todos los pacientes a alcanzar una remisión al final de la cuarta semana; también el protocolo "C" logró remisión en todos los pacientes, pero la mayoría fue remisión parcial por lo que se debe evaluar su utilización.

Por otro lado con el protocolo "B" se registró un paciente que no remitió con la inducción a la remisión y esto influye negativamente en su empleo rutinario. La administración del protocolo "A" debe valorarse por médicos especialistas de ésta rama de la medicina.

### **CUADRO Y GRÁFICA No. 3**

Después de alcanzar la remisión , los pacientes con LLA entran a la segunda fase de intensificación-consolidación y luego a la tercera de mantenimiento, dentro de éstas fases pueden surgir recaídas de la enfermedad , se encontró que de los 34 pacientes que entraron en remisión total a la cuarta semana, solo 3 de ellos (9%) tuvieron una recaída temprana y de los 43 que entraron en remisión parcial 14 (33%) tuvieron recaída temprana, por lo que haber entrado en remisión no garantiza curación de la LLA pues dentro de éste círculo se ven involucrados varios factores propios del paciente, ambiente y de la terapéutica.

Se registraron 18 recaídas intermedias y también de ellas el mayor porcentaje es el de 11 pacientes que habían logrado una remisión parcial con un 61% y un 39% que habían logrado una remisión total.

Las recaídas tardías son bastante raras ya que para que el paciente haya estado libre de enfermedad durante todo ese tiempo se ha demostrado que existe sensibilidad celular y capacidad antitumoral de la quimioterapia administrada \* (14, 30, 44)

En éste estudio se encontraron registrados 5 recaídas tardías, de ellas 3 habían logrado una remisión total post-inducción y 2 una remisión parcial post-inducción al final de la cuarta semana.

Las recaídas tempranas, intermedias y tardías que se manifestaron en la médula ósea en total fueron 25, seguidas del SNC con 16 recaídas y una recaída testicular.

En cuanto a pronóstico las recaídas del SNC y las testiculares conllevan un mal pronóstico a corto plazo \* (14,30).

Toda recaída de LLA indica que algo anda mal, ya sea en el paciente , en el seguimiento, en la terapia ó en sus consultas rutinarias, por lo que cualquier indicio de recaída ( aumento de linfoblastos en sangre periférica) obliga a tomar decisiones terapéuticas agresivas y hospitalizar al paciente.

**\*Véase referencias bibliográficas.**

Se encontró que las recaídas son más frecuentes después de haber logrado una remisión parcial, la cual evidencia la persistencia de linfoblastos en médula ósea , lugar donde proliferan rápidamente.

#### **CUADRO No. 4**

Los medicamentos antineoplásicos utilizados en la fase de inducción a la remisión conllevan efectos indeseables, pero la necesidad de utilizarlos hace que el médico tome la decisión de administrarlos.

Por medio de los expedientes clínicos de los pacientes con LLA se identificaron los efectos secundarios más frecuentes que se han asociado a cada medicamento antineoplásico y se encontró que la linfopenia se presentó en todos los pacientes que recibieron protocolos de inducción a la remisión independientemente del mismo con un 100% de incidencia.

La hiperuricemia se presentó en 21 pacientes ( 27%) y se ha relacionado tanto con la lisis tumoral como con el empleo de Vincristina.

Como toda célula hemática, también las plaquetas disminuyen al administrar quimioterapia y se presentó trombocitopenia en 43 pacientes ( 54%) ,relacionándola al uso concomitante de Vincristina y Metrotexate, siendo éste efecto causa principal de hemorragias en pacientes con LLA. \* (11, 32).

También se registró anemia en 62 pacientes ( 78%) asociada al uso de Metrotexate ; 59 ( 75%) asociada al uso de Vincristina ; en 38 ( 48%) asociada al uso d Doxorubicina y 2 pacientes (3%) asociada al uso de L-asparaginasa, ésta sin duda constituye un efecto secundario que tienen en común todos éstos fármacos antineoplásicos.

La Vincristina puede provocar disminución de reflejos osteotendinosos, esto se reportó en 6 pacientes (8%).

La extravasación / flebitis es una complicación que puede ocurrir al administrar quimioterapia por la movilidad y fragilidad de las venas de éstos pacientes, las múltiples punciones que originan trombosis y limitan los sitios de punción. \* ( 12,22).

\* Véase referencias bibliográficas.

Esta flebitis se encontró descrita en 17 expedientes clínicos de pacientes con LLA y se le relaciona frecuentemente a la administración de Vincristina y/o Doxorubicina.

A la Doxorubicina se le atribuyen arritmias y alteraciones del segmento ST registrados en el ECG; se registraron 30 pacientes, un (38%) con arritmias cardíacas leves y 29 pacientes (37%) con alteraciones del segmento ST, la mayoría tenían ambas anormalidades, sin embargo ninguna fue considerable como para interrumpir la administración de quimioterapia ya que todos los ECG fueron interpretados por el cardiólogo pediatra, por lo que se pueden atribuir éstas arritmias a que algunos pacientes ya tenían problemas cardíacos leves que eran inadvertidos, y que se exacerbaron al utilizar Doxorubicina, así como también tener presente que la misma infancia influye directamente en la presencia de arritmias fisiológicas propias de la edad de cada paciente.

La alopecia se registró en 47 pacientes (59%) al final de la cuarta semana, sin embargo éste efecto se manifiesta durante todas las fases del tratamiento de la LLA y es reversible a largo tiempo.

El Metrotexate se asocia a la presencia de diarrea, se encontraron 3 pacientes que refirieron diarrea y en el examen de heces se reportó problema de origen viral.

El aumento de las enzimas TGO, TGP y DHL se reportó en 3 pacientes y frecuentemente se asocia al empleo crónico del Metrotexate.

La alteración de la conciencia se registró en 6 pacientes (8%) relacionada con el uso de L-asparaginasa y Metrotexate, sin embargo es preciso mencionar que existen diversos factores en los pacientes con LLA que pueden ocasionar éste efecto, tales como: Alteración del SNC, depresión, intoxicaciones, alteraciones metabólicas, sensitivas, etc, por lo que no solo se le pueden atribuir a éstos fármacos antineoplásicos.

La L-asparaginasa puede producir una reacción anafiláctica por su origen animal, se encontró dicha reacción muy levemente en 7 pacientes (9%) y en ninguno de ellos se requirió otro medicamento

para mediar la reacción, la cual cedió a las pocas horas de la administración de dicho medicamento.

También se ha estudiado la hipoalbuminemia como efecto secundario de la quimioterapia de inducción a la remisión y se encontró en 3 pacientes (4%) y no fue  $< 4$  gr/100ml, considero que ésta disminución pudo haber favorecido al apareamiento de edema reportado en 6 pacientes al cual se le dio un manejo conservador, tomando en cuenta el riesgo de agregar otro medicamento al agresivo tratamiento antineoplásico.

Hipoglucemia se reportó en un paciente, dicho efecto se asocia al empleo de L-asparaginasa, sin embargo existen situaciones en un paciente con LLA que disminuyen su ingesta alimenticia y otros factores que provocan períodos de hipoglucemia por ejemplo: Depresión, anorexia, dolor, miedo, ansiedad, etc. Por lo que debe evaluarse integralmente un resultado de laboratorio que reporta glucemia  $< 70$ mg/ml.

Una de las complicaciones más temidas del empleo de L-asparaginasa es el aumento de amilasa y lipasa que conlleva al desarrollo de pancreatitis, en éste estudio no se registró ninguna alteración de éstas enzimas en los pacientes investigados.

Se encontró un paciente con hipertrigliceridemia al final de la cuarta semana de inducción a la remisión pero no se contaba con un control de triglicéridos antes de iniciar quimioterapia por lo que es difícil atribuir éste signo a la utilización de L-asparaginasa en el protocolo de inducción a la remisión de LLA.

No se registró ningún paciente con hipertensión e hipernatremia aislada ó secundaria al empleo de prednisona.

La Prednisona se asocia frecuentemente a problemas gástricos, se registraron 17 pacientes (22%) con síntomas gástricos referidos en el expediente clínico los cuales requirieron utilizar otros medicamentos para controlar éstos síntomas (hidróxido de aluminio y magnesio, ranitidina y en un paciente omeprazol) siendo conveniente emplearlos por el período largo de tiempo que se utiliza la Prednisona.

## **CUADRO No. 5**

Se han atribuido algunos factores específicos a un mal pronóstico de la LLA en base a observaciones, investigaciones y seguimiento de éstos pacientes, y se han determinado básicamente ocho factores de mal pronóstico que pueden predisponer a recaídas tempranas, intermedias ó tardías durante todo el período de tratamiento antineoplásico ó fuera de él.

La edad  $<1$  o  $> 10$  años es un factor de mal pronóstico de LLA, se reportó en 17 pacientes (22%) del total, pero de ellos 11( 65%) no presentaron recaídas y 6 (35%) recayeron, de éstas recaídas fueron 2 tempranas y 4 recaídas intermedias; evidenciando que los extremos de la edad si influyen en la presencia de recaídas posteriores de LLA, pues la respuesta al tratamiento no es la misma y la enfermedad es más agresiva.

El sexo masculino determina una mala evolución en el diagnóstico, cuadro clínico y tratamiento de LLA, éste factor se encontró en 45 pacientes ( 57%), y de ellos se reportaron 14 recaídas tempranas, 8 recaídas intermedias y 3 recaídas tardías.

En 20 pacientes masculinos ( 35%) no se reportaron recaídas.

Se ha estudiado la gran sensibilidad del cromosoma XY a las mutaciones ligadas a la LLA. \* ( 29, 41).

El recuento leucocitario al momento del diagnóstico es un factor directo del progreso de la enfermedad, si éste es  $> 50,000/mm^3$  se asigna como de mal pronóstico y en éste estudio se encontraron 53 pacientes ( 67%) con dicha leucocitosis, de ellos 23 ( 43%) no tuvieron recaídas y 30 (57%) si recayeron; y de éstos que si recayeron 11 fueron recaídas tempranas, 15 intermedias y 4 tardías.

Esta leucocitosis es mayoritariamente linfoblástica, por lo que una cifra muy elevada evidencia una médula ósea funcionando mal para la cual será difícil recuperarse y está propensa a presentar recaídas.

**\*Ver referencias bibliográficas.**

La LLA de linaje T se reportó en 4 pacientes, de ellos 2 no recayeron, uno presentó recaída temprana y uno recaída tardía, ambos del SNC, por la severidad de las células T para atacar sitios objetivo. \* ( 11, 28).

La presencia de una masa mediastinal se reportó en 6 pacientes, de ellos 3 recayeron y 3 no recayeron, de éstas las tres recaídas fueron a SNC, designándose a la LLA de linaje T como la más agresiva.

La DHL > 600 U durante las cuatro semanas de inducción se toma como un factor de mal pronóstico, se reportaron 46 pacientes ( 58%) con ésta cifra y de ellos 26 (57%) tuvieron recaídas y 20 pacientes ( 43%) no recayeron.

De las recaídas fueron 9 tempranas, 14 intermedias y 1 tardía; por lo que considero que la DHL es un buen indicador predictor de recaídas en los pacientes , para los que es necesario valorar esquemas combinados de tratamiento post-inducción a la remisión.

Fueron 14 pacientes ( 18%) que presentaron infiltración al SNC al momento del diagnóstico, pero de ellos 12 recayeron y solamente 2 pacientes no recayeron.

De los que presentaron recaídas, 5 fueron tempranas, 3 intermedias y 4 tardías; asociándose la agresividad al SNC de muy mal pronóstico para respuesta al tratamiento de agresividad y recaídas agresividad.

En total se presentaron 17 recaídas tempranas ( 41%), las cuales por sí solas son factores de mal pronóstico de LLA por la agresividad del tratamiento inicial se espera que no hayan recaídas tempranas y al presentarse éstas evidencian una resistencia al tratamiento y amerita un manejo especial que conlleva más daños secundarios para el paciente y tiempo adicional de terapia.

# X

## CONCLUSIONES

1. El protocolo de Inducción a la remisión "D" de LLA que incluye Vincristina, L-asparaginasa, Metrotexate y Prednisona es el que ha provocado menor incidencia de recaídas en niños de 0-13 años durante los últimos cinco años que abarcó éste estudio.
2. A partir del año de 1,999 se ha ido incrementando el empleo de la citometría de flujo en el diagnóstico por inmunofenotipo de LLA en Pediatría con el objetivo de tipificar mejor la leucemia y reconocer algunas manifestaciones propias de cada clase de Leucemia.
3. Una remisión total al final de la cuarta semana es un factor directo de baja frecuencia de recaídas de LLA en la infancia.
4. De las recaídas reportadas en éste estudio, predomina la de médula ósea ya sea a corto, intermedio ó largo tiempo después de la inducción a la remisión.
5. Huehuetenango es el departamento de donde se refieren la mayor cantidad de pacientes a los que se les confirma el diagnóstico de LLA.
6. Anemia, linfopenia, trombocitopenia y alopecia son los efectos secundarios más frecuentes de los medicamentos antineoplásicos.

# XI

## **RECOMENDACIONES**

1. Deben utilizarse en la fase de inducción a la remisión de LLA el protocolo “D” que incluye Vincristina, L-asparaginasa, Metrotexate y Prednisona como primera elección ó en su defecto el protocolo “C” que incluye Vincristina, Doxorrubicina, L-asparaginasa, Metrotexate y Prednisona como alternativa para mejorar los resultados del tratamiento a corto y largo plazo.
2. Individualizar a cada paciente con LLA al momento del diagnóstico en base a factores de riesgo y respuesta al tratamiento para dar un seguimiento continuo integral que le evite al paciente complicaciones físicas, económicas y sociales.
3. Crear un programa de orientación a los padres de niños con LLA para que conozcan todos los detalles de la enfermedad y puedan colaborar de una manera directa con el personal médico para obtener éxito en el tratamiento de su hijo.
4. Que los médicos internos y residentes anoten en la expediente clínico todos los signos y síntomas encontrados en los pacientes con responsabilidad para mejorar el seguimiento que se le da a cada paciente que acude al hospital.
5. Que se tome en cuenta al momento de adquirir los medicamentos hospitalarios los necesarios para el protocolo de inducción a la remisión para estandarizar su uso en todos los pacientes con diagnóstico reciente de LLA.
6. Realizar estudios posteriores a pacientes pediátricos con LLA considerando los diversos factores físicos, biológicos, familiares, económicos y sociales que pueden influir en las recaídas de ésta enfermedad

# XI

## RESUMEN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el resultado de la proliferación clonal de células leucémicas precursoras que sustituyen a las células hemáticas normales.

Para éste estudio fueron solicitados 106 expedientes clínicos de pacientes de 0-13 años con diagnóstico de LLA, sin embargo solo 79 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión.

Se revisó detenidamente cada historia clínica para identificar los datos requeridos en la boleta de recolección de datos y obtener resultados.

De los 79 pacientes registrados, a 31 se les administró el protocolo "D" de inducción a la remisión, logrando en todos remisión total ó parcial y solo se registraron 7 recaídas a corto, mediano y largo plazo.

Se reportaron efectos secundarios para todos los medicamentos antineoplásicos administrados, sin embargo los comprendidos en el protocolo "D" causaron menos daño a los pacientes durante las cuatro primeras semanas de quimioterapia.

Al diagnosticar LLA es importante identificar los factores de mal pronóstico que presenta cada paciente para valorar la agresividad del tratamiento a utilizar.

Con el empleo del protocolo "D" (Vincristina, L-asparaginasa, Metrotexate y Prednisona) se logra remisión y se predice menor incidencia de recaídas de LLA en pediatría por lo que se recomienda sea el de primera elección para pacientes con diagnóstico reciente de dicha enfermedad.

## XIII

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Alarcón S, Donato. Costos del tratamiento de las Leucemias Agudas. Revista de investigación clínica INNSZ (México). 1997 mayo; 49(1): 104-105.
2. Anderson,VA. et al. Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children a longitudinal study. Brit J Cáncer. 2000 Mar 16; 82(2): 255-262.
3. Aswathi A, George. et al. Detection of Leukemia cells in the CD34+ CD38- bone marrow progenitor population in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 2001 June 15; 97(12): 3925-3930.
4. Belkov,Vladimir M. et al. Reduced Folate Carrier expresión In Acute Lymphoblastic Leukemia: A mechanism for Ploidy but not linaje differences in Methotrexate accumulation. Blood. 1999 march 1; 93(5): 1643-1650.
5. Beltinger,Christian. et al. CD95 Mutations in childhood T-Linaje Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 1998 may 15; 91(10): 3943-3951.
6. Cuellar Ambrosi,Francisco. Las Leucemias Agudas. En Fundamentos de Medicina Hematología. 5ed. Medellín: Corporación para investigaciones Biológicas. 1998. 139-148.

7. Czuczman, Mynor S. et al. Value of immunophenotype in Intensively treated adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 1999 June 1; 93(11): 3931-3939.
8. Dekker, AW. et al. Intensive postremission chemotherapy Without maintenance therapy in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncology. 1997 Feb 25; 15(2): 476-482.
9. Dordelmann, M. et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 1999 April 1; 94(4):1209-1217.
10. Ettinger, LJ. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. A guide asparaginase and pegaspargase therapy. Biodrugs. 1997 Mar 18; 1(7): 30-39.
11. Evans, William E. et al. Conventional Compared with individualized chemotherapy for childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 1998 Feb 19; 338(8): 499-505.
12. Felix C, Lange. Leukemia in infants. Oncologist. 1999 May; 4(3): 225-240.
13. Frankel, LS. et al. Therapeutic trial for infant Acute Lymphoblastic Leukemia. J Ped Hem/Oncology. 1997 Feb 1; 19(1): 35-42.

14. Garcia Manero,Guillermo. et al. Salvage therapy for refractory orrelapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 2001 Feb 15; 15(1): 2831-2847.
15. Gaynon, PS. et al. Early response to therapy and outcome in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Cáncer. 1997 Sep 1; 80(9): 1717-1726.
16. Guinan, E. et al. Transplantation of anergic histocompatible bone marrow allografts. N Engl J Med. 1999 Oct 1; 340(19): 1704- 1707.
17. Gupta, Pankaj. Granulocyte Colony-Stimulating factor in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 1997 Oct 30; 337(18): 1320-1321.
18. Heerema, NA. et al. Cytogenetic studies of infant Acute Lymphoblastic Leukemia : Poor prognosis of infants with t(4;11) – a report of the childrens Cáncer Group. Leukemia. 1999 July; 13(5): 679-686.
19. Heerema, NA. et al. Frequency and clinical significance of cytogenetic abnormalities in Pediatric T-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 1998 April 1; 16(4): 1270-1278.
20. Hurwitz, C. et al. Substituting dexamethasone for Prednisone complicates remission induction in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Cáncer. 2000 July 1; 88(8): 1964-1969.

21. Kaspers, G. et al. Prednisolone Resistance in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Vitro-vivo Correlations and Cross-resistance to other drugs. Blood. 1998 July 1; 92(1): 259-266.
22. LeClerc, Jean Marie. et al. Treatment of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Leukemia. 2001 January 15; 20(1): 237-246.
23. Loh, Mignon L. et al. Incidence of TEL/AML1 Fusion in children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 1998 December 15; 92(12): 4792-4797.
24. Maloney, Kelly W. et al. Acquisition of p16 and p15 gene abnormalities between initial diagnosis and relapse in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 1999 April 1; 93(7): 2380-2385.
25. Manabe, MR. et al. Delay of the Diagnostic lumbar Puncture and Intrathecal chemotherapy in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 2001 July 1; 19(13): 3182-3187.
26. Mosijczuk, AD. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia with (q23;q24) traslocation and FAB L3 morphology with associated a B-precursor immunophenotype. Leukemia. 1999 Feb 1; 13(1): 135-141.

27. Murphy, Gerald P. et al. Leucemias en Pediatría. En su Oncología Clínica. 2ed. Washigton: OPS, 1997. 870p. (Publicación Científica No. 559).
- 28.. Nachman J, Sather. Augmented therapy the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy of children and adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and unfavourable presenting features. J ClinclOncology. 1997 June 21; 1(15): 2222-2230.
- 29.. Nachman, James B. et al. Augmented postinduction therapy for children with High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia and slow response to initial therapy. N Engl J Med. 1998 June 4; 338(23): 1663-1669.
30. Nachman, James B. et al. Response of children with High risk Acute Lymphoblastic Leukemia treated with a without cranial irradiation. Leukemia. 1998 March 15; 16(3): 920-930.
31. Parma, Mateo. Managment of L-asparaginase induced of Prothrombotic state in Acute Lymphoblastic Leukemia.  
<http://www.haematologica..it/abstr/parma2.html>.
32. Pui, CH. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia in children Current opinion in Oncology. 2000; 12(1): 3-12.

33. Pui, Ching-Hon. et al. Childhood Leukemias. N Engl J Med. 1998 June 15; 332(24): 1618-1630.
34. Pui, Ching-Hon. et al. Leucemia Linfoblástica Aguda. En Clínicas Pediátricas de Norteamérica de Oncología. Interamericana. Chicago. 1997 vol 4. 1328p. 349-360.
35. Pui, Ching-Hon. et al. Reappraisal of the clinical of biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. J Cl Oncology 1998 Nov 15; 16(12); 3768-3773.
36. Pullen, Link. et al. Significance of commonly used prognostic Factors differs for children with T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia as compared to those with B-precursor ALL. Leukemia. 1999 Oct 1; 13(11): 1696-1707.
37. Reaman, GH, et al. Treatment outcome and prognostic Factors for infants with Acute Lymphoblastic Leukemia On two consecutive trials of the children cancer group. J Cl Oncology. 1999 May 15; 17(2): 445-455.
38. Saarinen-Pihkala, Ulla. et al. No disadvantage in outcome Of using matched unrelated donors as compared with Matched sibling of bone marrow transplantation children With Acute Lymphoblastic Leukemia in second remission. Blood. 2001 July 15; 19(14): 3406-3414.

39. Sanders J. Glader. Leucemia Linfoblástica Infantil.  
<http://www.oncolink.upenn.edu/cgi-bin/print.pl>.
40. Smith M, Arthur D. Treatments of Acute Lymphoblastic Leukemia in childhood.  
<http://www.oncolink.upenn.edu/pdqhtml/r/span/10html>.
41. Smith, M. et al. Uniform approach to risk classification and Treatment assignment for children with Acute Leukemia.  
J Cl Oncology. 2001 August 1; 14(1): 18-24.
42. Stork, Linda. et al. Residual bone marrow Leukemia cells Progenitor burden after induction chemotherapy pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia.  
Cáncer. 2,000 August 30; 6(1): 3123-3130.
43. Uckun, Fatih. et al. Clinical features and treatment outcome Of children with myeloid antigen positive Acute Leukemia. Blood. 1997 January 1; 90(1): 28-35.
44. Van Dongen, JJ. et al. Prognostic value of minimal residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia in childhood.  
Lancet. 1998 July 15; 352(9142): 1731-1738.
45. Vendith, Adriano. et al. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in Acute myeloid Leukemia. Blood 2000 December 1; 96(12): 3948-3952.

46. Wheeler K, Richard. Comparison of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood the Acute Lymphoblastic Leukemia in second remission the bone Marrow.  
<http://canceret.nci.nih.gov/trialsrch.shtml>.
47. William J. Williams, et al. Manual Williams de Hematología. 5ed. México: Interamericana,1997. 1870p.(pp.306-390).
- 48 Wofford, W . Workshop the Leukemia.  
<http://www.geocities.com/pc.crash.geo/Leukemia.html>.
- 49.Yagi, Tomohito, et al. Detection of clonotypic IGH and TCR rearrangements in the neonatal blood spots of infants of children with B-cell precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 2000 July 1; 96(1): 264-268.

XIV

ANEXOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
UNIDAD DE HEMATOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

**BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS.**

COMPARACIÓN DE PROTOCOLOS DE INDUCCIÓN A LA REMISION DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN PEDIATRIA.

Instrucciones: A continuación se plantean algunas preguntas en las que se deben anotar los datos correspondientes a cada una de ellas, obteniéndolos de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de LLA que iniciaron quimioterapia en la Unidad de Hematología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios durante el período comprendido de enero 1997 a diciembre 2001.

DATOS GENERALES DEL PACIENTE:

1. Nombre: \_\_\_\_\_
2. Edad: \_\_\_\_\_ .
3. Historia Clínica: \_\_\_\_\_
4. Sexo \_\_\_\_\_
5. Procedencia \_\_\_\_\_
6. Fecha de inicio de quimioterapia \_\_\_\_\_
7. Fecha de final de quimioterapia \_\_\_\_\_

a) Marque con una "x" el apartado que corresponda a la pregunta planteada con SI ó NO, puede haber más de una respuesta correcta.

8. Tipo de diagnóstico que se le hizo al paciente dentro del hospital.

- |                   |                             |                             |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| a) Clínico        | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| b) Morfológico    | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| c) Inmunofenotipo | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |

9. ¿Qué protocolo se le administró al paciente en la fase de inducción a la remisión?

- |             |                             |                             |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Protocolo A | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Protocolo B | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Protocolo C | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Protocolo D | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |

10. Después de completado el protocolo de inducción, al realizar el examen de médula ósea se obtuvo el siguiente resultado.

- a) Remisión Total  SI  NO
- b) Remisión Parcial  SI  NO
- c) Ninguna Remisión  SI  NO

11. Tuvo el paciente alguna recaída después de tener remisión:

- SI  NO

12. Si presentó recaída, como se clasifica;

- a) Recaída Temprana  SI  NO
- b) Recaída Intermedia  SI  NO
- c) Recaída Tardía  SI  NO

13. El sitio de recaída en el paciente fue:

- a) Médula ósea  SI  NO
- b) SNC  SI  NO
- c) Testículos  SI  NO
- d) Otros  SI  NO

14. Factores de mal pronóstico presentados por el paciente al momento del diagnóstico:

- a) Edad <1 ó >10 años  SI  NO
- b) Sexo Masculino  SI  NO
- c) Leucocitos >50000  SI  NO
- d) LLA de linaje T  SI  NO
- e) Masa mediastinal  SI  NO
- f) DHL >600  SI  NO
- g) Infiltración al SNC  SI  NO
- h) Recaída Temprana  SI  NO

15. Efectos secundarios presentados por el paciente durante las cuatro semanas del protocolo de inducción, en relación con cada medicamento.

Vincristina:

- a) Linfopenia  SI  NO
- b) Hiperuricemia  SI  NO
- c) Trombocitopenia  SI  NO
- d) Disminución de reflejos  SI  NO
- e) Anemia  SI  NO
- f) Extravasación /flebitis  SI  NO

Doxorrubicina:

- a) Arritmias  SI  NO
- b) Alteración del ST  SI  NO
- c) Anemia  SI  NO
- d) Alopecia  SI  NO
- e) Extravasación /flebitis  SI  NO
- f) Linfopenia  SI  NO

Metrotexate:

- a) Diarrea  SI  NO
- b) Aumento de TGO,TGP,DHL  SI  NO
- c) Disminución estado de conciencia  SI  NO
- d) Trombocitopenia  SI  NO
- e) Anemia  SI  NO

L-asparaginasa:

- a) Reacción anafiláctica  SI  NO
- b) Hipoalbuminemia  SI  NO
- c) Hipoglucemia  SI  NO
- d) Aumento amilasa y lipasa  SI  NO
- e) Hipertrigliceridemia  SI  NO
- f) Edema  SI  NO

Prednisona:

- a) Hipertensión  SI  NO
- b) Hipernatremia  SI  NO
- c) Síntomas gástricos  SI  NO

**\*Ver referencias bibliográficas.**





..

