

Tratamiento de la Leucemia en Niños*

*Br. Ramiro Coello Cortés (**)*

SUMARIO

Varias formas de tratamiento han revolucionado la lucha contra la leucemia en las últimas dos décadas. Esta enfermedad —el cáncer de las células hematopoyéticas— está siendo controlada en parte por la quimioterapia moderna. Nuevos fármacos y diferentes esquemas de tratamiento, están siendo investigados con la esperanza de hallar la cura del trastorno neoplásico por medio de una erradicación total de la población celular leucémica. La inmuno terapia activa y las medidas de soporte han prolongado la vida del paciente y producido períodos de remisión más largos. Los mecanismos de acción de los agentes antileucémicos son presentados y otras formas de terapia discutidas.

1. DROGAS ANTILEUCEMICAS (MECANISMOS DE ACCIÓN)

Desde hace 24 años en que Farber demostró que el ácido 4-aminofólico era efectivo para el tratamiento de la leucemia aguda en niños, muchas otras drogas antineoplásicas han sido elaboradas y probadas, aunque, relativamente pocas, han sido demostradas eficaces para dicho trastorno. A pesar de casos pasajeros de remisión espontánea de leucemia (24) la importancia de la quimioterapia antileucémica reside en que brinda una mayor esperanza de sobrevivencia a los pacientes que padecen de esta enfermedad, y está haciendo más real, junto con el resto de técnicas introducidas desde 1963 —como inducción, mantenimiento, combinación de drogas, nuevos agentes y la inmunoterapia— la posibilidad de una "cura" (48). Esto podría ser logrado por medio de un bloqueo quimioterápico utilizando simultáneamente varias drogas con diferentes formas de acción que podrían, en un momento dado, erradicar toda la población leucémica (23). La interacción que las drogas antileucémicas entre sí durante la terapia combinada puede explicar el aumento de la supervivencia en numerosos casos de leucemia aguda (60). El conocimiento de los mecanismos de acción de los diversos agentes antileucémicos por los cuales inducen remisión de la leucemia es decisivo para el apropiado uso de estas drogas. La acción de ellas en diferentes partes del ciclo mitótico es importante para diseñar los esquemas de tratamiento en donde dos o más drogas son usadas. Diversos estudios demuestran que el paso de células a través de los diferentes estados en secuencia del ciclo mitótico son interdependientes, y que un bloqueo o retardo del movimiento celular en cualquiera de ellos se refleja en la misma forma en las fases subsecuentes. Por ello, la administración simultánea de dos o más drogas cuyos efectos primarios sean en el ciclo mitótico, podría limitar su efectividad (58). Por ejemplo, no podría ser de valor administrar al mismo tiempo drogas tales como la citosina **arabinósida** que inhibe la síntesis del ADN, y vincristina que arresta las células en

(*) Trabajo presentado en el XV Congreso Médico Hondureño y patrocinado por la cátedra de Clínica Pediátrica de la Facultad de Ciencias Médicas de Honduras que imparte el Doctor Fernando Tomé Abarca.

(**) Estudiante del VI Año de la Facultad de Ciencias Médicas de Honduras.

mitosis. La administración combinada puede resultar en inhibición de la síntesis del ADN por la citosina arabinósida con la resultante limitación de células que estarían entrando en la mitosis, reduciendo así la efectividad de la vincristina.

TABLA N° 1	MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AGENTES ANTILEUCÉMICOS
METOTREXATE (32, 52, 57, 83, 89, 92, 103, 106).	Ligándose a la reductasa deshidrofólica, el MTX impide la conversión del ácido dehidrofólico al ácido tetrahidrofólico, el cual actúa a su vez en la transformación del deoxiuridilato o timidilato. Este, es el factor que limita los nucleótidos en la síntesis del ADN. La división celular se detiene, pero el ARN no es inhibido. Ello produce megaloblastos.
PREDNISONA (25, 32, 36, 49, 56, 58, 68, 76, 89, 96-98, 106)	La acción antitumoral de la prednisona es conducida combinada con otras drogas. Causa lisis de pleja, lo cual explica el efecto sinérgico que prolas células blásticas, inhibo la síntesis del ADN y produce inhibición de la mitosis.
MERCAPTOPURINA (32, 89, 92)	La 6-MP produce metabolitos "letales" al incorporarse al complejo biosintético de las purinas. Un falso ribonucleótido inhibe el primer paso de la síntesis de las purinas. El ácido tiomosínico sustituye al ácido inosínico y bloquea su conversión en adenina y guanina, las purinas de los ácidos nucleicos.
CICLOFOSFAMIDA (7, 21, 26-27, 32, 36, 54, 73, 85, 89, 92, 106)	Por medio de su alquilación biológica, la CFA separa las purinas de sus ácidos nucleicos, proceso denominado depuración, con lo cual rompe la cadena de doble hélice de dichos compuestos. A su vez, forma ligaduras rígidas entre las cadenas impidiendo la replicación del ADN y deteniendo la mitosis.
VINCRIXSTINA (58, 89).	La VCR, un alcaloide extraído de la <i>Vinca rosea</i> detiene el crecimiento celular al inhibir la mitosis en el periodo de la METAFASE. La síntesis del ADN es inhibida secundariamente a ese efecto primario.
DAUNORUBICINA (2, 11, 47, 49, 95, 106).	Este es el nombre genérico usado para los antibióticos Daunomicina y Rubidomicina, ambos antraciclínicos y obtenidos de dos especies de hongos del tipo <i>Streptomyces</i> . La DRC inhibe la división celular y la síntesis proteica al unirse químicamente al ADN e inactivarlo para estas funciones.
CITOSINA ARABINÓSIDA (58).	Este antimetabolito produce una inhibición transitoria de la síntesis del ADN, lo que indica que una fase, todavía desconocida, de dicha sincronización es paralizada. La detención de la mitosis es secundaria a la inactivación del ADN.

ASPARAGINASA
(3-4, 13, 42, 45, 59, 81,
91, 106).

Ciertas células tumorales son incapaces de **producir** su propia asparagina, necesaria para la síntesis proteica, por carecer de la sintetasa de la asparagina, debido a lo cual dependen del aporte exógeno. La A-asa elimina las células neoplásicas al transformar la asparagina en ácido aspártico y amoníaco, con lo cual de priva a dichas células de este aminoácido "esencial" para su desarrollo.

SUERO
ANTILINFOCITICO
(33-34, 37-38, 71, 84,
92-93).

Aún no se ha dilucidado muy bien su(s) mecanismo(s) de acción. El SAL es un agente depresor de linfocitos. Se supone que esta linfopenia es causada por la destrucción de una parte de los linfocitos y además por la inhibición de su producción. También provoca un bloqueo del sistema retículoendotelial. Actualmente el SAL es estrictamente experimental.

NUEVAS DROGAS ANTILEUCEMICAS

En diferentes partes del mundo nuevas drogas están siendo probadas como agentes terapéuticos para los distintos tipos de leucemia. Las dosis apropiadas de estas sustancias no están bien definidas y sus mecanismos de acción poco esclarecidos. Se mencionan el metilglioxal-guanilhidrozona, la vinleurosina (un nuevo alcaloide de la *Vinca rosea*), las iminobenzoquinonas. El I.C.R.F. 159 (propano de dioxopiprazina) está siendo ensayado para las leucemias agudas en dosis de 10 a 70 mg/Kg/día durante períodos hasta de 12 días obteniéndose más que todo caídas en el recuento de las células blásticas (46) con alopecia y gastroenteritis como efectos colaterales. Para los pacientes con leucemia mieloide resistentes al busulfán se han ensayado otros agentes. Hidroxiurea, un compuesto sencillo que junto con la ó-MP puede ser útil en la "crisis blástica" aunque produce anemia megaloblástica y trastornos gastrointestinales. Dibromomanitol, cuya acción es similar al busulfán y que causa una característica trombocitopenia (86, 106). El Pipobroman y el Puposulfán cuyas estructuras químicas son similares a las de otros agentes alquilante son drogas prometedoras a pesar de su efecto depresivo sobre la médula ósea. El Z 4828 (trilofosfamida) que también es un éster íosfamida cíclico como la ciclofosfamida se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las formas crónicas de la leucemia (20).

2.—ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

En los últimos ocho años el más significativo avance en el campo de la quimioterapia antileucémica ha sido el desarrollo de esquemas de tratamiento para controlar o destruir la población celular leucémica. Inicialmente la terapia fue orientada para usar una droga sola para inducir y mantener la remisión hematológica. Cuando la recaída ocurría una droga diferente era empleada hasta la siguiente recaída. Este proceso continuaba hasta que ningún agente era útil y entonces, la población celular leucémica crecía incontrolablemente. El siguiente cambio en el tratamiento fue combinar varias drogas para la *inducción* de la remisión, usando una diferente droga o grupo de drogas para el *mantenimiento* de la remisión. Esta técnica se desarrolló primariamente debido a que ciertos fármacos eran altamente efectivos para inducir la remisión y otros para mantenerla. Este programa ha sido el más ampliamente usado para las leucemias agudas. El procedimiento permitía una mayor sobrevivencia pero no aseguraba

un estado completamente "libre" de la enfermedad. Más recientemente, varios agentes eficaces han sido empleados en combinación ya sea simultáneamente o en secuencia, en un intento por erradicar la población celular leucémica. El énfasis primario de esta conducta es producir un estado totalmente libre de leucemia, más que obtener una prolongación de la vida con repetidas fases de inducción y mantenimiento de la remisión. Este intento está asociado con un alto grado de toxicidad, pero los resultados obtenidos hasta ahora son prometedores.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA. Debido a su respuesta a las drogas, la LLA en los niños ha servido como sistema modelo dentro del cual ciertos principios de la quimioterapia del cáncer han sido establecidos. Se ha demostrado que ciertos agentes y determinadas asociaciones son más eficaces para la inducción y otros para el mantenimiento de la remisión. **INDUCCIÓN:** La prednisona es efectiva para la inducción de la LLA cuando se combina con otros agentes citostáticos. La remisión completa por lo general se obtiene en un período de 28 días, pasando los cuales, ya casi no puede lograrse un mayor efecto terapéutico y, por el contrario, comienzan a presentarse las manifestaciones tóxicas. Por ello, una vez completado el curso, oral o endovenoso, la dosis de la prednisona debe disminuirse poco a poco en el lapso de siete días y la administración discontinuarse (43, 49, 56, 68, 106). Simultáneamente se combina con cualquiera de las tres drogas siguientes: Vincristina (43, 56, 68, 101, 106), Daunorubicina (2, 47, 49, 56, 66, 68, 106) o Mercaptopurina (56, 106) según los esquemas propuestos para cada medicamento. También se presenta como alternativa, para los pacientes resistentes a estas drogas o con efectos tóxicos de las mismas, el uso combinado de vinblastina (111) con vincristina ya que ambos alcaloides de la vinca pervinca tienen una actividad sinérgica y una toxicidad independiente (65). Por último, la L-asparaginasa, en dosis que van de 1000 a 200 UI/Kg/día, se ha mostrado efectiva para la inducción de la LLA, aunque se busca una posología que dé menos efectos colaterales (45, 59, 91, 106).

Para la terapia de **MANTENIMIENTO** puede emplearse con alta eficacia ya sea Metotrexato (56-57, 80, 104, 106), Mercaptopurina (56, 106) o Ciclofosfamida (56, 73, 96, 104, 106) según las dosis de la tabla N° 2.

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA. En contraste al progresivo incremento de las remisiones obtenidas y la prolongación de las mismas y de la supervivencia total de la LLA tratada con quimioterapia, poco avance se ha logrado en el tratamiento de la LMA. Experiencias con mercaptopurina (10) han demostrado que no existe ninguna relación entre la edad del paciente, el recuento inicial de los glóbulos blancos o la variante morfológica de la LMA y la respuesta al tratamiento con drogas como algunos pensaban (17). Tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión, dos agentes se han encontrado bastante efectivos para este trastorno: La Daunorubicina (2, 11, 47, 49, 56, 106) y la Citosina arabinósida (66, 106). La mercaptopurina se ha convertido en una alternativa menos satisfactoria, desde que estos dos agentes han ingresado en el campo de la terapia de la LMA; y la prednisona, aunque no tan efectiva para esta enfermedad, puede utilizarse combinada con la daunorubicina en las dosis usuales (10, 49, 56, 106).

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. Las formas crónicas de la leucemia son menos frecuentes entre los niños. El Busulfán puede ser considerado la droga de selección para la LMC. Es dado oralmente en una dosis diaria de 4 a 8 mg para la inducción de la remisión y la terapia de mantenimiento es sostenida con una dosis de medio a 4 mg. diariamente (94, 107, 112). Los agentes orales: Hidroxiurea (20-30 mg/Kg/día), Dibromornanitol (4-6 mg/Kg/día por 7 días)

y Pipobroman y Puposulfán (1.5-2.5 mg/Kg/día) deberán ser usados para los pacientes resistentes al busulfán o complicados por sus efectos tóxicos con esta droga. Para las "crisis blásticas" pueden emplearse los mismos esquemas de la LMA. Además, un programa de quimioterapia combinado con las siguientes drogas: Metotrexate (7,5 mg/M²), Mereaptopurina (600 mg/M²), Prednisona (1000 mg) y Vincristina (2 mg/M²) puede utilizarse. Todas las drogas se dan intravenosamente cada día por cinco días consecutivos. Si no hay evidencia de toxicidad, el tratamiento se continúa, dejando intervalos de 5 días de reposo. Si la toxicidad se presenta, el tratamiento se suspende y se inicia tan pronto como aquella desaparece. La presencia de efectos colaterales debe relacionarse con cada droga y reducirse la dosis de la correspondiente (29).

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. La LLC es una enfermedad muy rara en los pacientes pediátricos. Ocasionalmente puede presentarse un forma de leucemia aguda en pacientes con LLC, lo cual representa una segunda enfermedad maligna más que una verdadera fase de agudización (70). A veces cuando el trastorno se encuentra accidentalmente y sin síntomas es difícil decidir la necesidad del tratamiento. Por otro lado, la aparición de síntomas y de hepatoesplenomegalia con linfadenopatías es clara indicación para comenzar la terapia con una de los agentes alquilantes. El Clorambucil es dado en dosis orales de 0.2 mg/Kg/día hasta que ocurra el control de los síntomas y la regresión del proceso (106) y la Ciclofosfamida en pequeñas dosis orales de 2 a 5 mg/Kg/día. usando la dosis efectiva menor.

3.—LEUCEMIA MENÍNGEA

La leucemia meníngea ocurre como una complicación independiente del estado de leucemia en otros sitios y no puede ser amenazada por la mayoría de las formas de terapia sistémica. La administración intratecal de metotrexate o de citosina arabinósica y/o la radioterapia del SNC han sido usadas para prolongar la mejoría sintomática inducida por la punción lumbar a los corticoides y para anular los signos neurológicos. El MTX es dado intratecalmente en dosis de 5 a 10 mg diariamente hasta que el recuento de células blásticas es menor de 10 células por mm. c. de líquido cefalorraquídeo (106). La C-ara puede usarse en dosis de 50 mg repetidos en dos o tres ocasiones intratecalmente. Para el alivio de los síntomas agudos de la leucemia meníngea cuando la punción lumbar no puede ser realizada se da dexametasona oral o intravenosamente en dosis de 0.2 mg/Kg/día equivalentes a 1.2 mg de prednisona por Kg y por día (75).

TABLA N° 2 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

INDUCCIÓN:	
PREDNISONA	60 mg/M ² /d en 3 dosis por 28 días
con uno de los siguientes:	
VINCRISTINA	2.0 mg/M ² /S I. V. por 4 semanas
DAUNORUBICINA	25 mg/M ² /3d c/4d dos veces, luego 25 mg/M ² /s por 2 a 4 s I. V.
MERCAPTOPYRINA	75 mg/M ² /d oral por 28 días
ASPARAGINASA	Dosis en estudio- experimental

MANTENIMIENTO:

METOTREXATE	20 a 40 mg/M2 oral 2 veces por semana
MERCAPTOPURINA	75 a 90 mg/M2/d por 6-8 semanas
CICLOFOSFAMIDA	300 mg/M2/d oral o I. V.

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO:

DAUNORUBICINA	Dosis igual como para la LLA
CTTOSINA ARABTNOSIDA	2 mg/Kg/d por 10 días i. V.
MERCAPTOPURTNA	Similar como para la LLA
PREDNISONA	60 mg/M2/d/en 3 dosis por 28 días

M2: metro cuadrado; /d: por día; /s: por semana

4.—INMUNOTERAPIA

Diversos trastornos, descritos por la literatura médica, que presentan una asociación entre las leucemias y otras enfermedades malignas con alteraciones inmunológicas (5, 16, 28, 74, 78, 90, 99, 108) han sugerido que la susceptibilidad a las leucemias y otros desórdenes neoplásicos está relacionada con ciertas capacidades específicas inmunes del individuo (22). También ha sido sugerido —y se está demostrando— que las células leucémicas humanas contienen antígenos específicos (108). Algunos investigadores creen que el aumento de las gammaglobulinas que se observa en ciertos casos de leucemias representan una reacción inmune contra el proceso neoplásico primario (16). La coexistencia de hipergammaglobulinemia monoclonal, ya sea de la variedad IgG o IgM (16, 99), y la leucemia aguda —aunque extremadamente rara— es concebible que esté relacionada con un curso benigno de la enfermedad (16) o inmunización contra ella (99).

La inmunización efectiva de un paciente contra los procesos malignos puede ser profiláctica —contra una enfermedad que está aún por encontrar— o terapéutica —contra una que ya está creciendo progresivamente—. El -primer paso para la prevención de un desorden maligno está dirigido contra el agente etiológico. Ya que es imposible remover dicho agente de su ambiente, la meta inmunológica es destruirlo en el mismo medio de su interacción con el huésped (69). Las leucemias probablemente inducidas por virus presentan dos oportunidades potenciales: el virus antigénico y las células leucémicas antigénicas. La inyección de células tumorales es capaz de producir una regresión de la enfermedad e incluso hacerla desaparecer indefinidamente o por varios años (35, 69, 78, 82). Mathé y Col. proponen dos tipos de inmunoterapia activa para el paciente con leucemia linfoblástica aguda: la *inmunoterapia activa no específica* usando BGG y la *inmunoterapia activa específica* utilizando células leucémicas irradiadas o pretratadas con formalina, y luego una combinación de ambos tipos de inmunoterapia (66-67). El B.C.G. es preferido a otros tipos de estimulación no específica de las reacciones inmunes (18, 67) debido a que es bien tolerado y es fácil de usar. No hay base científica para explicar su acción pero se supone que aumenta la inmunidad celular del organismo. Cuando es empleado se administra cada cuatro días durante el primer mes y luego una vez cada semana. Se practican unos veinte rasguños dispuestos en forma de cuadrado y allí se aplican 2 ml de una suspensión que contenga 75 mg de bacterias vivas por ml (67). Para que ambos tipos de inmunoterapia activa sean efectivos es necesario que el número total

de células leucémicas sea de 100.000 células tumorales o menos. Ello puede lograrse con una quimioterapia de remisión, reforzada con una quimioterapia complementaria encaminada a una reducción máxima en el número de células leucémicas persistentes (66-67).

5.—RADIOTERAPIA

La terapia con radiación ha tenido particular importancia en el tratamiento de las formas crónicas de la leucemia. Muchos tipos de cáncer localizado se pueden curar por radiación, pero las formas diseminadas son más accesibles con la quimioterapia (12, 54). En general, en la leucemia mieloide crónica se prefiere el busulfán para el tratamiento inicial (12, 94, 106, 112) y pruebas cuidadosamente controladas han ahora demostrado la superioridad de dicha droga comparada con la radioterapia (106). Después, cuando la mayoría de los síntomas son causados por el agrandamiento del bazo, la radiación esplénica puede ser más útil (50), e incluso es más segura que la esplenectomía (72). Pequeñas dosis de radiación (200 a 600 rads en 5 a 10 días) pueden ejercer una notable disminución en el tamaño del bazo y en el recuento de los leucocitos periféricos en una a cuatro semanas en la mayoría de los pacientes. Las recaídas pueden ser tratadas con un segundo y tercer cursos de radiación, aunque cada remisión comienza a ser progresivamente más corta (12, 112). La radiación interna con fósforo radioactivo es igualmente; efectiva pero no ofrece ninguna mayor ventaja sobre la radiación esplénica externa. En la leucemia linfática crónica, por lo general se emplean los agentes alquilantes para la enfermedad generalizada, mientras que la radiación se usa para las masas de tumor sólido —linfadenopatías esplenomegalia— incluso durante el tratamiento con drogas (12).

En las leucemias agudas el tratamiento básico es la quimioterapia. Con todo, la radioterapia puede ser útil para las lesiones óseas o del riñón. Además, puede utilizarse, como combinación, la irradiación del SNC junto a la administración intratecal de metotrexate o citosina arabinosida para el tratamiento de la leucemia meníngea (12, 56).

La *irradiación extracorporea* (IEC) de la sangre (14, 19, 100) ha sido usada en el tratamiento de la leucemia aguda y en las leucemias crónicas mieloide y linfática. La técnica de la IEC consiste en hacer una derivación arteriovenosa con un tubo de "Teflón" entre una vena antebraquial y la arteria cubital. La sangre es pasada del final arterial de la derivación a través de un serpentín de polietileno, el cual está en la zona de radiación. Luego es regresada al final venoso de la desviación (100). El tratamiento con IEC está basado en dos posibilidades *teóricas*. La primera es que las células leucémicas son intercambiadas entre la médula ósea y la sangre, y en tal caso, una reducción de la masa de células leucémicas. La segunda posibilidad es que un recuento alto de glóbulos blancos periféricos puede inhibir la liberación de las células leucémicas de la médula ósea; en este caso, una caída en el recuento periférico podría disminuir el grado de infiltración leucémica medular (100). Estas concepciones son discutibles (14). La IEC produce como principal efecto un acortamiento de la vida de las células tumorales circulantes y muy poca mejoría clínica. El hecho de si la quimioterapia posterior es más eficaz después de la IEC es debatible y necesita investigación (14).

6.—INTERFERON

Ciertos estudios en el hombre y en los animales, parecen querer sentar el principio de que los virus, o bien pueden ser causa, o son un componente necesario de los múltiples factores en la inducción de la leucemia humana (61, 87, 110). Por esta razón, en los últimos años, varios esfuerzos se han hecho para

prevenir o curar la leucemia ya establecida. Estos intentos se han dirigido, sobre todo, a la estimulación de los mecanismos naturales de defensa del huésped contra los agentes infecciosos. El desarrollo de una vacuna contra la leucemia no se ha logrado debido a que el virus no ha sido aislado todavía.

Idealmente, el tratamiento de la leucemia inducida por virus, debería consistir en la administración de una droga antiviral que podría, selectivamente, inhibir el virus y erradicarlo, sin efectos adversos para el huésped. Desafortunadamente, los agentes quimioterápicos con estas propiedades no se han obtenido. Un método alternativo, hacia el eficaz tratamiento de la leucemia inducida por virus consiste en aumentar las defensas del huésped contra el virus: —directamente, estimulando la respuesta inmune contra el mismo, o, indirectamente— por supresión de la replicación del virus y con ello permitiendo al huésped movilizar su respuesta inmune efectiva. En este último campo, las inoculaciones de altos títulos de interferón o la aplicación de inductores del interferón han sido efectivos inhibiendo la replicación viral. En suma, el tratamiento de las leucemias con o inductores del mismo debe estar basado en la hipótesis de que estos trastornos son de etiología viral. Además, por definición, el buen éxito de la terapia con estos inhibidores virales requiere: (a) que el virus oncogénico esté presente y replicándose dentro de las células, al momento del tratamiento; (b) que el virus oncogénico sea susceptible a la inhibición por el interferón; y (c) que la inhibición de la replicación del virus por el interferón conduzca a la supresión del proceso neoplásico y en última instancia a la erradicación del mismo (110).

7.—COMPLICACIONES

Un resultado de la prolongación de la vida de los pacientes con leucemia ha sido el aumento de complicaciones tales como la hemorragia, la infección y la leucemia meníngea. También ha contribuido a ello el uso de las nuevas drogas citotóxicas con sus peligrosos efectos colaterales y la producción de hiperuricemia.

HEMORRAGIA. Una consecuencia de la profunda trombocitopenia (de origen tóxico o leucémico) es la producción de hemorragia aguda. Cuando ello sucede, la sangre entera fresca no tiene sustituto para reemplazar la sangre perdida y suplir las plaquetas. Además, el uso de plaquetas concentradas ha sido efectivo para la detención de hemorragias existentes así como para la prevención de serias hemorragias debidas a trombocitopenia, y para mantener los niveles de plaquetas arriba de 40.000 por, mm c. Las plaquetas concentradas requieren un mayor número de donadores pero pueden ser administradas en pequeños volúmenes sin peligro de hipervolemia. En ausencia de hemorragia aguda, lo mejor para incrementar la hemoglobina cuando sus niveles caen a 5 o 6 grs% es la transfusión repetida de glóbulos rojos empacados, lo cual mantiene la concentración de hemoglobina en 8 a 9 grs por 100 ml (39, 56, 94).

INFECCIÓN. Las infecciones bacterianas con septicemia son a menudo eventos terminales en los pacientes con leucemia. Con el primer signo de infección, un paciente con leucemia aguda o severa leucopenia, debe ser puesto en vigoroso tratamiento con antibióticos bactericidas de amplio espectro hasta que los resultados de los cultivos indiquen la terapia específica apropiada. El tratamiento profiláctico con antibióticos es inadmisibles debido al peligro de superinfección con organismos resistentes. Los pacientes con hipogammaglobulinemia deberían ser tratados con gammaglobulina cuando se sospeche la infección y el tratamiento debería repetirse semanalmente cuando la infección es recurrente. El uso de antibióticos, el tratamiento con corticosteroides y la linfopenia pueden, además, hacer comunes las infecciones por hongos. Las técnicas de aislamiento en am-

bientes estériles pueden ser efectivas para reducir la incidencia de la infección, pero tales métodos tienen una base limitada (56, 94).

HIPERURICEMIA. El ácido úrico —en el hombre— es un producto final del catabolismo de las purinas. Su solubilidad es baja, y cuando está presente en altas concentraciones en la sangre, puede rápidamente precipitar en el tracto urinario, resultando en severa, y algunas veces fatal, obstrucción urinaria. Manifestaciones de gota clínica pueden ocurrir después de algún tiempo de hiperuricemia crónica y la artritis gotosa secundaria puede ser más difícil de manejar que la gota primaria. Generalmente los esfuerzos para prevenirla consisten en la cautelosa iniciación de la terapia citotóxica (para evitar una muy rápida destrucción de las células leucémicas), vigorosa hidratación con 2 o 3 litros de ingesta de líquidos por metro cuadrado de superficie corporal (usando la vía endovenosa si fuere necesario) y manteniendo la orina alcalina con bicarbonato de sodio. El desarrollo del *alopurinol*, un inhibidor de la oxidasa de la xantina, —la enzima responsable de la oxidación de la hipoxantina y de ésta al ácido úrico— ha sido útil para prevenir las altas concentraciones de ácido úrico sérico y urinario, por medio de la inhibición de su producción. El alopurinol se da en dosis de 100 a 200 mg tres o cuatro veces al día, durante los períodos en que la mayor parte de las células leucémicas están siendo destruidas, luego de lo cual se suspende su administración (6, 55, 62-63, 77, 79, 112).

8.—EFECTOS COLATERALES

Durante el tratamiento con drogas antileucémicas pueden presentarse con frecuencia diversos efectos colaterales tóxicos. Algunos de ellos aparecen prontamente en el curso del tratamiento y pueden ser fácilmente controlados. La depresión de la médula ósea y los malestares gastrointestinales son los más comunes. Aunque no se ha demostrado, existe base teórica para pensar que los agentes empleados contra la leucemia, pueden ser, paradójicamente, factores potenciales oncogénicos a largo plazo (109).

TABLA N* 3 EFECTOS COLATERALES DE LAS DROGAS ANTILEUCEMICAS

METROTEXATE

(15, 30, 32, 52-53, 57, 80, 89, 9.6, 106)

Depresión de la médula ósea. Ulceras orales, dolor abdominal y diarrea. Alopecia. Raramente hepatitis, lesiones granulomatosas pulmonares y trombocitosis como fenómeno de rebote.

PREDNISONA

(25, 30, 32, 89, 104, 106)

Considerablemente disminuidos con el esquema propuesto. Se desarrollan pasadas 4 a 6 semanas bajo tratamiento. Con todo, antes de este período puede presentarse apetito voraz, depleción de potasio, disturbios de la personalidad, insomnio, enmascaramiento de procesos infecciosos, predisposición a la candidiasis y demora en la cicatrización.

MERCAPTOPURINA

(10, 32, 56, 89, 105-106) Casi libre de efectos colaterales. Puede causar ulceraciones orales y diarrea. Con dosis altas sobreviene la aplasia de la médula ósea. Muy raramente deficiencia de la hormona adrenocorticotrópica por probable alteración del SNC.

CICLOFOSFAMIDA (7, 21, 54, 56, 73, 85, 106)	Contraindicada en pacientes con azotemia, síntomas urinarios, o con evidencia de lesión hepática. Depresión de la médula ósea con menor efecto en la formación de plaquetas. Malestares gastrointestinales. Cistitis hemorrágica (disuria, hematuria y proteinuria). Alopecia.
VINCRIPTINA (1, 30, 43-44, 51, 56, 80, 88-89, 101, 104, 106)	La desventaja sobresaliente es la neurotoxicidad (parestias, arreflexia, parálisis de los nervios craneales, debilidad de los músculos pequeños, dolores musculares, ptosis y acaso convulsiones generalizadas). Constipación severa con vómitos, cólicos y distensión abdominal. Alopecia. Necrosis tisular cuando se inyecta fuera de la vena. Produce poca depresión de la médula ósea, más bien puede causa trombocitosis.
DAUNORUBICINA (2, 11, 47, 49, 64, 68, 95, 106)	Aplasia de la médula ósea. Es potencialmente tóxica para el miocardio. Malestares gastrointestinales. Alopecia. Necrosis tisular cuando la inyección no es estrictamente endovenosa.
CITOSINA ARABINOSIDA (106)	Depresión de la médula ósea. Trastornos gastrointestinales. Puede causar lesión hepática.
ASPARAGINASA (5, 13, 45, 49, 59, 91, 106)	Causa disminución de la albúmina, el fibrinógeno, la protrombina y el colesterol esterificado. Malestares gastrointestinales. Fiebre. Reacciones alérgicas. No produce depresión de la médula ósea.

9.—MEDIDAS DE SOPORTE

El principal objetivo de las medidas de soporte deba estar encaminado al control de la notable pancitopenia (anemia, granulocitopenia y trombocitopenia) para evitar las graves complicaciones del paciente leucémico como la infección y la hemorragia. El estudio periódico de la médula ósea y de la sangre periférica es un método excelente para valorar tal situación así como para determinar el efecto de las drogas antileucémicas.

Halikowski y Col. (40-41) proponen, dentro del tratamiento de la leucemia aguda, el uso de una dieta pobre en proteínas y libre de purinas (consistente en 0.5 gr. por Kg de peso de proteína animal) con lo cual se bloquearía un probable sistema enzimático de la médula ósea que favorece la producción de células neoplásicas y además se favorecería el denominado "desequilibrio aminoácido". Ellos han obtenido desaparición de las células blásticas de la médula ósea en sus pacientes y a la vez un acortamiento del tiempo de inducción en las recaídas del trastorno. Esto es interesante, ya que generalmente se considera que las subsiguientes recaídas de la leucemia son usualmente más resistentes al tratamiento con drogas.

El problema del soporte psicológico y sociológico de la familia y del niño leucémico (8.9) es casi siempre ignorado, especialmente cuando la supervivencia se torna inusualmente prolongada. Estos problemas son ahora tema de amplias.