

11237
10
94



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

ASPECTO ACTUAL DEL MANEJO Y
TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLASTICA EN NIÑOS

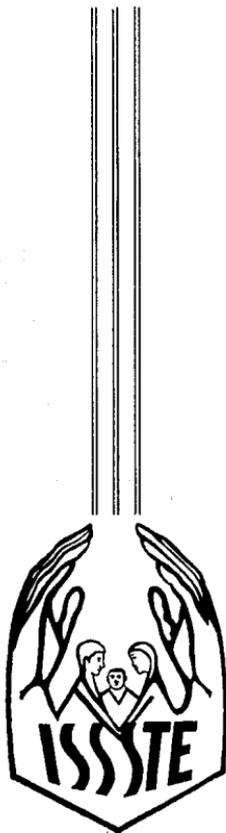
T E S I S

Que para obtener el título de:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA

P r e s e n t a :

JORGE VAZQUEZ HERRERA

C. H. "20 de Noviembre", I. S. S. S. T. E.



México, D. F.

1983

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
HISTORIA	9
CUADRO CLINICO	17
NOMENCLATURA	21
TRATAMIENTO	22
COMPLICACIONES	25
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFIA	38

INTRODUCCION.

La leucemia aguda es la enfermedad neoplásica más frecuente de la infancia (33, 42, 38) y hasta hace algunos años la Leucemia Linfoblástica Aguda al igual que otros tipos de leucemia, se consideraba como una enfermedad incurable. El tratamiento estaba destinado a un aspecto paliativo sin la esperanza de erradicación de toda la población celular leucémica, con la certidumbre de que estas células se volverían eventualmente resistentes a todas las drogas a las cuales eran inicialmente sensibles, presentándose entonces recaída del proceso leucémico; y en forma invariable, la muerte del paciente. La diferencia de sensibilidad a diversas drogas entre las células leucémicas y las células normales proliferantes más sensibles (Médula ósea y tubo digestivo), es mayor en el caso de la Leucemia Linfoblástica (3); y en años recientes, la mejoría en los resultados de diversos esquemas terapéuticos, ha sido la suficientemente impresionante para cambiar radicalmente el enfoque de los médicos tratantes en este campo, con respecto a los avances del tratamiento y como resultado de la estrategia integral del mismo. La aplicación a la Leucemia Linfoblástica Aguda humana de los principios terapéuticos basados en la leucemia murina - L-1210 transplantable en el animal de experimentación, ha permitido contemplar la perspectiva de que la Leucemia Linfoblástica Aguda humana puede ser curable y en la mayoría de las instituciones dedicadas al tratamiento de esta enfermedad, los pacientes son tratados actualmente con este enfoque.

En muchos hospitales que se dedican al manejo de este tipo de enfermedades, no existe uniformidad de criterio para el manejo de los pacientes leucémicos, en virtud de que la responsabilidad de su atención recae indistintamente en los servicios de Oncología, Hematología e inclusive de Medicina Interna.

El objetivo de este trabajo es uniformar el criterio para el manejo de los pacientes leucémicos que ingresen a los Ser-

icios de Pediatría de los diferentes hospitales del ISSSTE; por lo que concomitantemente se presente un protocolo de investigación Clínica que permite valorar qué esquema terapéutico es el ideal para los niños afectados de esta enfermedad en nuestro medio, incluyéndose en los diversos métodos terapéuticos los adelantos recientes en este campo, que brinden a los niños leucémicos la posibilidad potencial de curación de su proceso o de remisiones prolongadas libres de leucemia.

Existen barreras que impiden a los países en vías de desarrollo, lograr resultados comparables a los altamente desarrollados, tales como factores económicos, socioculturales, ecológicos y tecnológicos; así como, disponibilidad de nuevos agentes quimioterapéuticos que permitan obtener los resultados deseados, pero que dejan constancia de nuestra inquietud para abordar el manejo de los pacientes leucémicos con el mismo enfoque.

Se hará una introducción a la cinética celular y a la leucemia experimental, con el objeto de comprender mejor el manejo terapéutico a seguir con los pacientes que cursan con procesos de Leucemia Aguda Linfoblástica.

CINETICA CELULAR.

La leucemia aguda se ha curado ocasionalmente: Burchenal (30) en 1968, pudo recolectar de la literatura mundial 157 casos de más de 5 años de sobrevivida, algunos de los cuales se encontraban en remisión y sin ningún tratamiento durante varios años, concluyendo de estos datos que la recaída de un proceso leucémico se hacía menos frecuente, mientras mayor era el lapso libre de la enfermedad.

Es difícil negar que algunos de estos casos se hayan curado; sin embargo, no había factores comunes entre ellos que permitieran atribuir en particular la curación; por lo que se aceptan como curaciones al azar, atribuibles quizás a la na-

turalidad de la enfermedad, más que a las virtudes inherentes del tratamiento administrado.

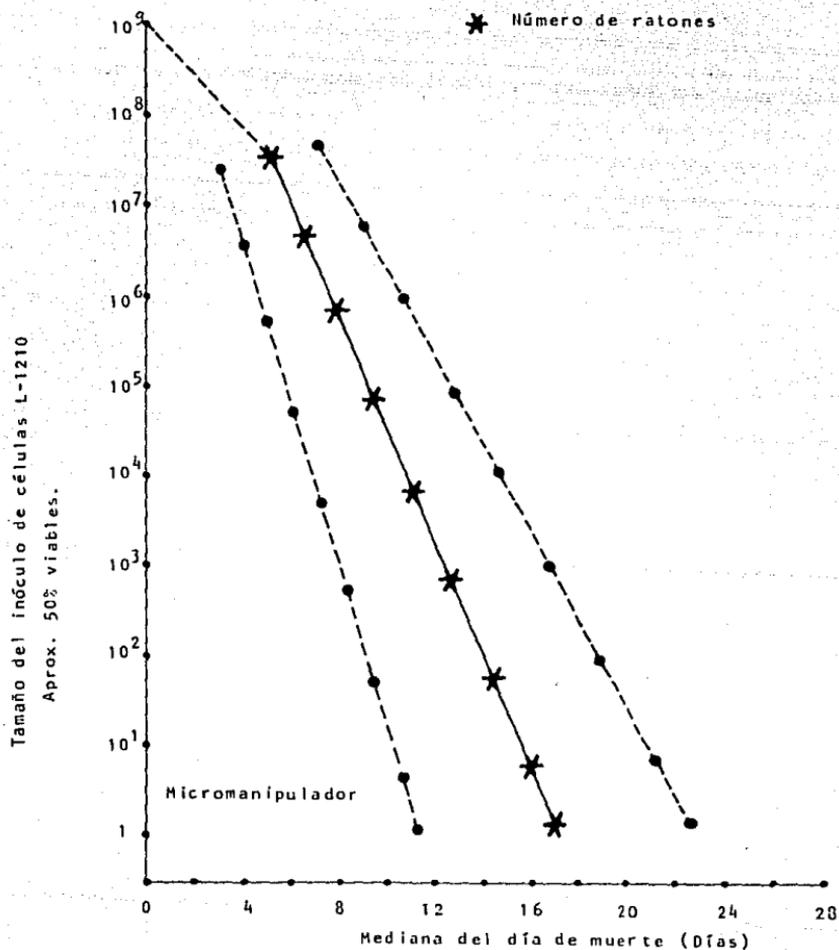
Sin embargo, surge la siguiente interrogación: ¿La Leucemia Aguda Linfoblástica es curable en el ser humano? Los estudios sobre cinética celular en relación a quimioterapia antineoplástica en el animal de experimentación, en particular en la leucemia aguda del ratón, han permitido presumir que muchos de los principios aplicados pueden ser extrapolados al ser humano y que esta información ha permitido establecer qué tan cerca podemos llegar a la curación de los tumores experimentales con las drogas disponibles. Los conceptos quimioterapéuticos están basados directamente, por lo tanto, en la probabilidad de destruir todas las células tumorales por el tratamiento con drogas o mecanismos inmunes para obtener la curación.

Frei y Freirich (13), en 1965, calcularon teóricamente, que el número de células leucémicas en cualquier momento del diagnóstico, o de una recaída es de aproximadamente 1×10^{12} . Cada célula leucémica pesa aproximadamente 1×10^{-9} (1 billón de células por gramo). En promedio, un paciente con 100 gr. de tumor sólido en el momento del diagnóstico tendría aproximadamente 1×10^{11} células tumorales. En base a esto, se ha calculado que un niño con leucemia, que pesa 30 Kg. (1 m^2 de superficie corporal), presenta un promedio de 1×10^{12} células leucémicas cuando se halla en recaída. Esto representa aproximadamente 1 Kg ó 3-4% del peso corporal del paciente.

La mayoría de las drogas antineoplásicas no tienen toxicidad selectiva para los tumores experimentalmente sensibles a ellas, ya que para reducir una población celular tumoral de 1×10^{12} a menos de una célula, requeriría una muerte por droga de 99,99999999 % de la población tumoral y de 99 a 99.9% de células vitales normales; por lo que matar más células normales sería ir más allá del punto de toxicidad.

En 1966, Shabell (13) diseñó un esquema experimental en ratones, en los cuales inoculó una sola célula aislada L-1210 intraperitonealmente; los ratones inoculados por este método, basado en diluciones celulares del \log_{10} , y cuando se procedía

FIG. NO. 1 RELACION DEL TAMAÑO DEL INOCULO
CON LA VIDA MEDIA EN RATONES BDF₁.



FUENTE: NEOPLASIA IN CHILDHOOD
FRANK H. SCHABEL

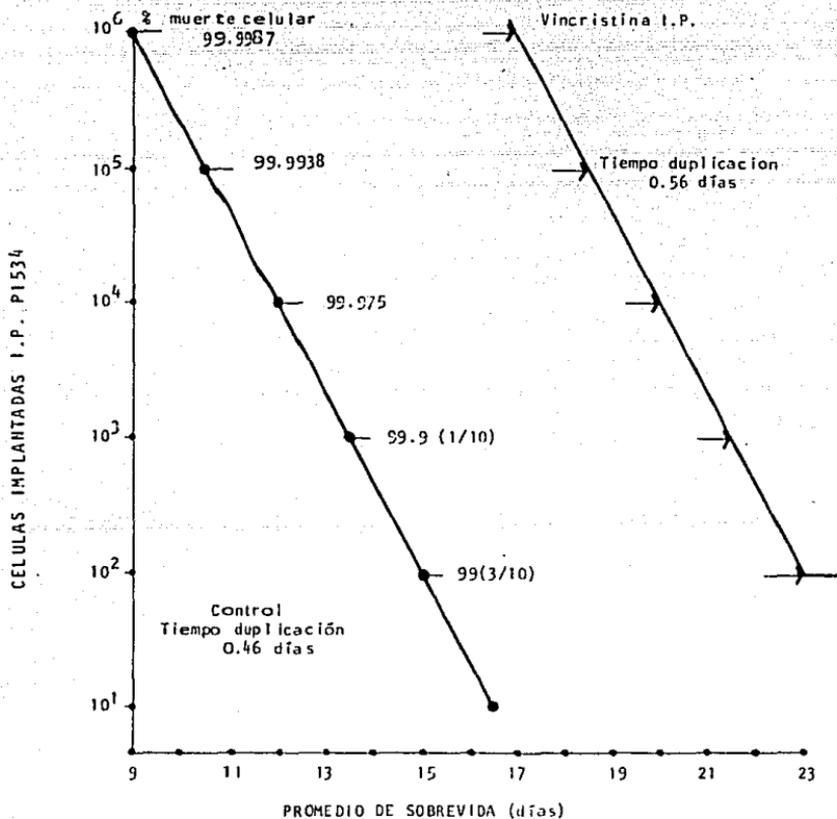
al recuento con el hemocitómetro del líquido de ascitis, basado en la curva de distribución de Poisson, 30% de los ratones que recibieron una décima de una suspensión perfectamente mezclada, no presentaron leucemia. El 70%, de 1675 ratones, restante; implantados con una célula, por el método de dilución, sobrevivieron. En la ausencia de error en la dilución y 100% de viabilidad de células L-1210, la mortalidad en este grupo, basado en la curva de distribución de Poisson, debería haber sido de 63%, en lugar del 30% observado. Esto sugiere que el porcentaje de células viables en las suspensiones tumorales utilizadas, era 50% en promedio (fig. No. 1).

Determinando el tiempo del final de la terapia, al día de la mediana de muerte, los investigadores podían estimar el número de células viables L-1210 presentes al final de la terapia.

Una de las observaciones más importantes que se obtuvieron de estos estudios, es la de muerte de células leucémicas por drogas inducidas in vivo. Esto quiere decir que: en una población celular tomada al azar, un porcentaje constante de la población leucémica total, independientemente del tamaño de la población, es destruida por una dosis efectiva administrada, de una variedad de diferentes agentes antileucémicos, (fig. No. 2). Se observa el promedio de vida de ratones implantados con células leucémicas P-1534 mediante diluciones de \log_{10} y tratados con una dosis única, constante y efectiva de Vincristina. Se pueden observar porcentajes de destrucción (muerte) significativos y consistentes, deducidos del incremento en la sobrevivida, en relación al tamaño del inóculo.

La Fig. No. 2 muestra en las líneas paralelas a dos grupos (tratados y no tratados), indicando un porcentaje constante de destrucción (muerte), con la misma dosis efectiva de vincristina sobre un margen $4 \log_{10}$ del tamaño del inóculo y más aún, indica el tiempo de duplicación de las células leucémicas que sobreviven, no se modificó por exposición a la droga. Este principio de la cinética de la muerte celular -

FIG. NO. 2 RELACION ENTRE EL TAMAÑO DE
 IMPLANTACION INTRAPERITONEAL EN RATONES
 TRATADOS Y NO TRATADOS CON VINCRISTINA.



FUENTE: NEOPLASIA IN CHILDHOOD
 FRANK H. SCHABEL

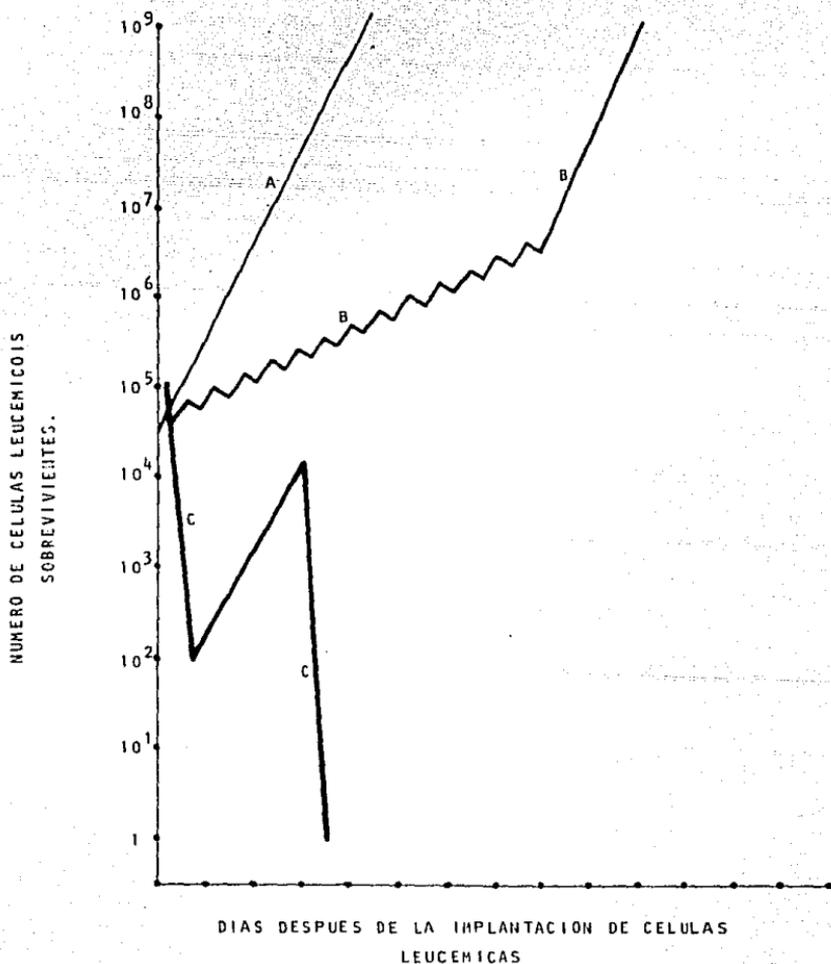
por drogas antineoplásicas no está restringida a un tumor o droga únicos. Observándose además, constantes similares del log. de células L-1210 muertas in vivo con agentes antileucémicos (Citosin-arabinósido, 6-mercaptopurina, ciclofosfámda, ametofterina) y de diversas nitrosoureas activas.

Los resultados basados en observaciones longitudinales de 6 meses a más de un año, en ratones leucémicos tratados con quimioterapia, indican que el tratamiento de estos ratones que albergaban células leucémicas L-1210, con agentes antileucémicos representativos de los diferentes tipos, no resultó en la selección de células leucémicas viables; con retraso prolongado en la fase de crecimiento inducido por drogas. Dado que no existe ninguna droga anticancerosa disponible que cure la leucemia experimental avanzada con una dosis única letal para el 10% de los sujetos, ni de ninguna droga con potencial logarítmico destructivo para cualquier tumor celular in vivo, de aproximadamente 10^9 células leucémicas de los tumores experimentales avanzados; se requerirá, por lo tanto, de dosis repetidas de tratamiento con drogas disponibles, para tratar los tumores en el hombre.

LEUCEMIA EXPERIMENTAL.

Skipper (22), en 1967, confirmó que la actividad antileucémica del citosin-arabinósido contra células L-1210 del ratón es útil; pero no da resultados espectaculares cuando el medicamento es administrado una vez al día por quince días, o diariamente hasta la muerte. Se supone que las exposiciones múltiples durante dos ciclos de duplicación celular como promedio, deberían exponer a la mayor parte de una población celular metabólica L-1210 a citosin-arabinósido una o más veces durante la fase sensible de síntesis del ácido desoxirribonucleico, (fig. No. 3).

Fig. No. 3. IDEALIZACION DE LOS RESULTADOS DE UN EFECTO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD DEL CITOSIN-ARABINOSIDO.



FUENTE: NEOPLASIA IN CHILDHOOD
FRANK M. SCHABEL

FIG. No. 3

Se implantaron intraperitonealmente células leucémicas 5×10^4 , de la cepa L-1210 en ratones. La línea A es la idealización gráfica de la cinética celular en el ratón no tratado, la mediana del día de muerte fué el día 8. La línea B representa la cinética celular de ratones implantados y tratados una vez al día con dosis LD_{10} de citosín-arabinósido por 15 días (del día 2 al 16). Se demostró un aumento de la sobrevivencia del 162% sobre el grupo control no tratado; pero no hubo sobrevivientes. Asumiendo un log. constante de destrucción (muerte), con cada dosis de la droga y un tiempo de duplicación sin modificaciones en las células leucémicas sobrevivientes a cada dosis de la droga, podemos calcular una destrucción celular aproximada de 63% con cada dosis diaria de citosín-arabinósido. Para una célula tumoral con un tiempo de duplicación de aproximadamente medio día, se tendrían que destruir (matar) más del 75% del total de la población celular cada día, para lograr una curación eventual con períodos de terapia diaria de citosín-arabinósido. Ya que las dosis utilizadas aquí fueron LD_{10} , es evidente que nunca se podría predecir la cura de la leucemia L-1210 con citosín-arabinósido con este esquema terapéutico; a menos que la población celular leucémica al inicio de la terapia fuera muy pequeña (menos de 10 células viables). La línea C representa el esquema terapéutico utilizando citosín-arabinósido cada 3 hs. diariamente, cada 4 días por 4 ciclos. Con este esquema se logra prácticamente el 100% de curación de los ratones.

Experimentos subsecuentes indican que después de 2 ciclos de 24 hs. con intervalos de 4 días con citosín-arabinósido a la dosis indicada algunos animales sobrevivieron. Esto indica que al final del segundo ciclo con esta dosis y esquema terapéutico, el número de células L-1210 sobrevivientes, se redujo a aproximadamente una célula por ratón. Dado que la dosis de citosín-arabinósido utilizada (15mg/kg/dosis) en -

este esquema terapéutico múltiple, representa la LD_{10} , es aparente que se está reduciendo la población celular tumoral viable, dentro de los márgenes de curación, con aproximadamente la mitad de la LD_{10} acumulativa de citosín-arabinósido en este esquema.

Evans (13), en 1964, reportó la potencialización terapéutica del citosín-arabinósido con la porfiromicina contra dos tipos de leucemia murina: L-1210 y P-1534. Schabel (13), utilizó citosín-arabinósido más 12-cloroetil 3-cicloexil 1 nitrosourea (CCNU), en el tratamiento de células L-1210 implantadas por vía intravenosa. (fig. No. 4).

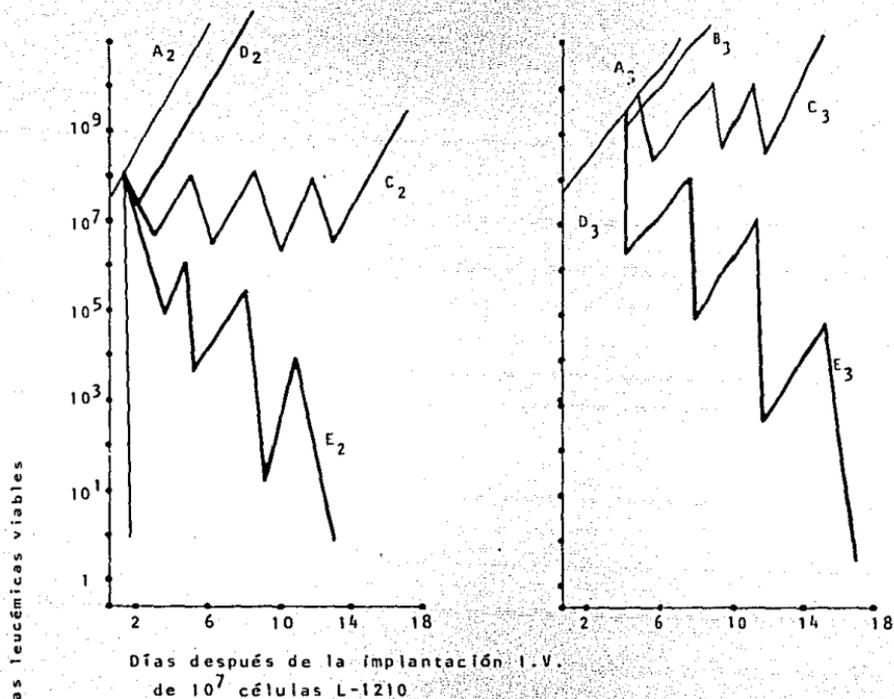
FIG. No. 4

La terapia intraperitoneal se inició de 24 a 48 hs. antes de la mediana del día de muerte en los ratones control no tratados (A_2). Aquí se muestra la actividad terapéutica del citosín-arabinósido sólo, del CCNU sólo y la combinación de las dos drogas. La terapia del citosín-arabinósido fue iniciada 24 a 48 hs. previas a la mediana del día de muerte en ratones control no tratados con una dosis LD_{10} , la supervivencia aumentó; pero no hubo sobrevivientes (C_2).

El CCNU redujo la población celular a una célula por ratón, cuando la terapia fue iniciada 48 hs. antes de la mediana del día de muerte (B_2); y cuando el tratamiento fue iniciado 24 hs. antes, sólo se observó discreta actividad terapéutica (D_2).

Sin embargo, cuando las dos drogas fueron dadas en combinación cada 4 hs., por 24 horas, cada 4 días, iniciándose 48 horas antes de la mediana del día de muerte, el 90% de los animales tratados sobrevivieron (E_2). Si la terapia combinada se daba 24 horas antes de la mediana del día de muerte, se reducían las células leucémicas a una célula por ratón y el 40% de los animales tratados sobrevivieron inde-

FIG. NO. 4 MUERTE CELULAR APROXIMADA CON
DOSIS LD₅₀ O MENOS DE ARA-C Y CCNU



Días después de la implantación I.V.
de 10^7 células L-1210

Legenda

DRUGA	Dosis I.P. mg/Kg.	Tiempo	Sobre Vida	Muerte Celular	Cura Total
A ₂ CONTROL					
B ₂ CCNU	40	2 días	250	99.999997	4/10
C ₂ ARA-C	15	c/3-24 Hs.	475	99.4/Ciclo	0/9
D ₂ CCNU	2.5	c/4 días	50	72/Ciclo	0/10
E ₂ ARA C+CCNU	10+2.5	c/4 días	925	99.985/Ciclo	9/10
A ₃ CONTROL					
B ₃ CCNU	50	3 días	12	61	0/10
C ₃ ARA-C	10	c/3-24 Hs.	262	98/Ciclo	0/10
D ₃ CCNU	2.5	c/4 días	0	0 Ciclo	0/10
E ₃ ARA-C+CCNU	10+2.5	c/4 días	400	99.982/Ciclo	4/10

FUENTE: NEOPLASIA IN CHILDHOOD
FRANK M. SCHABEL

finalmente (E_3)

Este grado de actividad terapéutica se observó con no más de 99.9% de destrucción (muerte) de las células normales vitales, un porcentaje generalmente considerado que describe la toxicidad letal. Los datos clínicos indican que el citosín-arabinósido es menos efectivo en el hombre que en el ratón, probablemente porque en el hombre el Ara-C se desamina a arabinosiluracilo inactivo y debido también a que, la mayoría de los tumores humanos, tienen un porcentaje menor del total de población celular viable en fase sensible de síntesis de ácido desoxirribonucleico en cualquier tiempo, que aquellas encontradas en la leucemia rápidamente fulminante de la cepa L-1210. La efectividad del CCNU no está aún probada en el hombre.

Con estas observaciones, se llegó a la conclusión de - que podía obtenerse un mejor esquema terapéutico con esta - racionalización dirigida a la combinación de las drogas.

Los principios básicos que se obtuvieron de la cinética celular fueron los siguientes:

1.- El porcentaje y no el número absoluto de una población celular leucémica en cantidad muy variable, muertas por una dosis dada de una droga determinada, es razonablemente constante.

2.- Una sola célula leucémica es mortal para el huésped pues su multiplicación dividiéndose cada 0.55 días producirá aproximadamente 1,000 millones de células leucémicas causando la muerte del huésped alrededor de los 19 días después de la inoculación intraperitoneal.

3.- La célula leucémica es más sensible a un agente dado para un nivel determinado en el momento de su mitosis; por consiguiente, el conocimiento del tiempo de duplicación celular (intermitósico), es de mucha importancia y la administración intermitente de las drogas más racional y efectiva.

4.- El porcentaje de una población leucémica de cualquier

dimensión, muerta por una dosis única administrada al huésped, es directamente proporcional al nivel de dicha dosis (entre más alta, mayor porcentaje de células muertas); por consiguiente, en un tratamiento continuo, es obvio que sea necesario destruir las células leucémicas más rápidamente de lo que se duplican, por proliferación de las células so brevivientes, para lograr la erradicación celular.

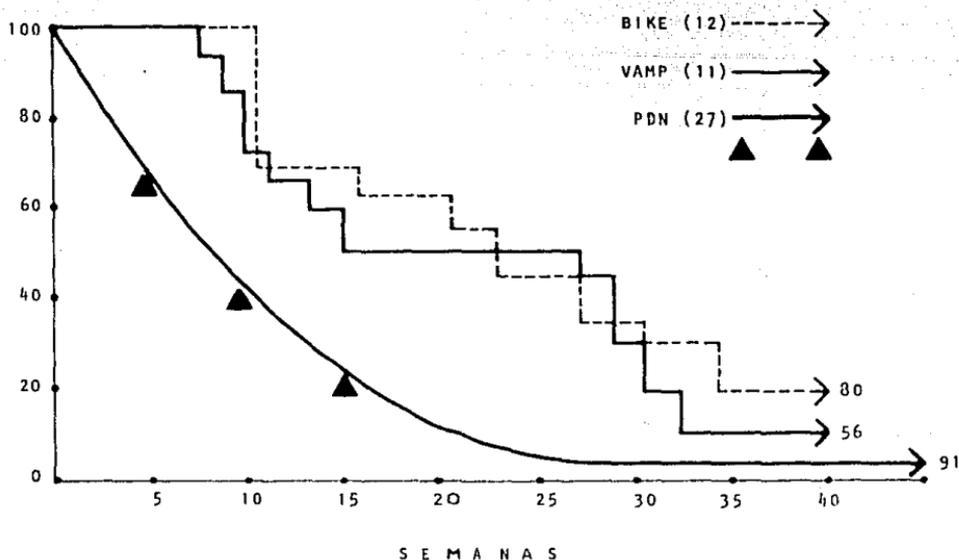
5.- La misma fracción de la población de células tumorales es destruida por una dosis de droga, sin importar el tamaño de la población celular. Concluyéndose que, para erradicar completamente el tumor, es necesario administrar tanta quimioterapia como pueda ser tolerada por el huésped, cuando el tumor sea pequeño.

6.- La quimioterapia sistémica combinada con radiación del sistema nervioso central, producía una prolongación altamente significativa de la sobrevivida cuando se comparaba con la obtenida en ratones tratados, ya sea con irradiación o drogas exclusivamente. Esto indica que el potencial para la curación de la leucemia se relacione con distribución así como con el número de células leucémicas presentes al inicio de la terapia (6).

HISTORIA.

A partir de estos hechos de observación, se trataron de extrapolar las experiencias obtenidas en el animal de experimentación al manejo del paciente con leucemia aguda, aún con la salvedad de que existen barreras biológicas ineludibles entre la leucemia murina (metabólicamente muy activa) y la leucemia humana; ya que a medida que aumenta la población celular leucémica, existe tendencia a que un número mayor de células ingresen a etapas de reposo (G-0); por lo cual, siempre existe una proporción de células fuera del ciclo (8).

FIG. No. 5 DURACION DE LA REMISION: UNA VEZ SUSPENDIDOS
LOS CICLOS TEMPRANOS DE CONSOLIDACION.



La duraci3n de la remisi3n se registra a partir del 3ltimo d3a de Quimioterapia.

El No. de pacientes en cada grupo de tratamiento est3 indicado en el par3ntesis.

Los n3meros 82, 56 y 91 indican las semanas durante las cuales los pacientes permanecieron en remisi3n.

FUENTE: NEOPLASIA IN CHILDHOOD.
MYRON KARON

En Noviembre de 1962, un estudio llamado "VAMP" (vincristina, ametofterina, 6-mercaptopurina y prednisona), fue usado para alcanzar buen efecto terapéutico; en este estudio se administraron las dosis máximas toleradas de los 4 medicamentos, durante 10 días, para lograr la remisión y después de un descanso terapéutico de 14 días, se administraron ciclos adicionales de 10 días con las mismas drogas. Después de 5 tratamientos de consolidación, la terapia se discontinuó.

Posteriormente, en 1965, se llevó a cabo un segundo estudio: BIKE o programa bicíclico (13); en éste, la inducción de remisión fue con vincristina y esteroides y la consolidación del tratamiento consistió en un curso de 5 días con la dosis máxima tolerada de 6-mercaptopurina y después una dosis alta de ciclofosfamida.

La importancia del hallazgo de estos programas fue el esfuerzo de dar la dosis máxima tolerada en la remisión temprana y un esfuerzo de eliminar las células leucémicas residuales.

FIG. No. 5

En ésta se muestra que la duración de la remisión es similar en ambos esquemas; pero es significativamente mayor a aquélla que se observaba cuando se daba prednisona sola. Veinte de los 23 pacientes que completaron una consolidación terapéutica, después de haber alcanzado una remisión hematológica completa, presentaron leucemia dentro de las 35 semanas posteriores a la suspensión de la terapia. La duración más prolongada de la remisión indica que la cantidad de leucemia residual fué significativamente disminuída por la terapia de consolidación.

Se usó la experiencia del esquema de VAMP para obtener una disminución de las células tumorales en la terapia por consolidación (fig. No. 6).

Se ha calculado que un niño con Leucemia Aguda Linfoblástica, con un peso de 30 Kg, presenta 10^{12} células leucémicas cuando se encuentra en recaída, ésto es aproximadamente 1 Kg ó 3-4% del peso corporal del paciente. El promedio de reproducción de las células leucémicas es de 4 días aproximadamente y los cálculos basados en éste indican que la reproducción de una célula requiere de 40 duplicaciones con un tiempo de 5-6 meses aproximadamente para alcanzar una población de 10^{12} células. Se observa que el tiempo de duplicación promedio es muy bajo, ya que la tasa de proliferación no es constante y disminuye cuando aumenta el tamaño del tumor: esta variación es el resultado de un incremento en el número de células, las cuales dejan la fase proliferativa y entran en una etapa de descanso. Debería estar claro que una explicación razonable para la prolongación de una remisión después de quimioterapia intensiva, es la reducción del total de células leucémicas presentes en el cuerpo y puede ser también que el número estimado de células leucémicas residuales, después de la inducción hacia la remisión, puedan disminuir únicamente de 2-3 logaritmos.

FIG. No. 6

Puesto que el esquema de VAMP no erradica todas las células leucémicas residuales, se llevó a cabo otro programa terapéutico intensivo llamado POMP (prednisona, oncovín, metotrexate y purinethol). El período de inducción de remisión fué por 5 días con los cuatro medicamentos; posteriormente, un descanso terapéutico de 9 días. Este programa incluyó uno ó dos cursos para inducir la remisión, seguidos de cursos de 5 días de terapia de consolidación cada mes, por espacio de un año, antes de discontinuar el tratamiento. Esta periodicidad se dió por la falla observada en los esquemas anteriores, probablemente debido a que las células entran en una fase de descanso celular, -

FIG. NO. 6 EFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE EL
 NUMERO DE CELULAS LEUCEMICAS EN
 NIÑOS CON L. A. L.

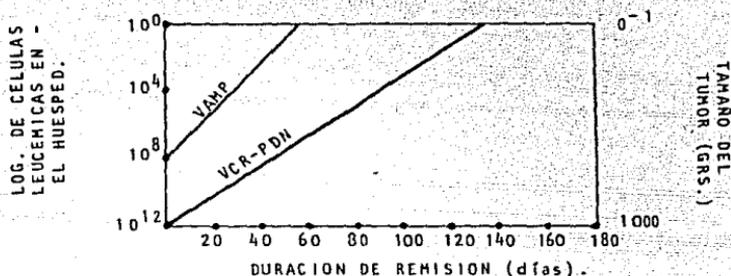
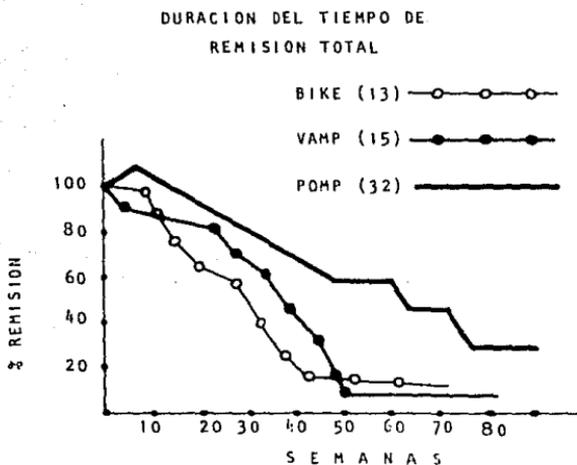


FIG. NO. 7



La duración de remisión está registrada desde la primera remisión completa de acuerdo a médula ósea. El número de pacientes en cada grupo se indica en el paréntesis.

lapso durante el cual no pueden ser destruidas por la quimioterapia. Se supone que tales células pueden entrar nuevamente a la fase proliferativa durante el mes en el cual el tratamiento es descontinuado y pueden entonces ser destruidas por un curso intensivo de tratamiento (Fig. No. 7)

FIG. NO. 7

Aquí se muestra que la duración media de la remisión utilizando los esquemas terapéuticos VAMP y BIKE es de 35 semanas; la recaída fué similar en ambos programas, de esta manera, la quimioterapia administrada durante las primeras 12 a 16 semanas de remisión en estos programas fué tan efectiva como la dosis diaria oral de 6-mercaptopurina dada durante la remisión. Esto indica que, descontinuar la terapia después de la consolidación, no produce una recaída más rápida del padecimiento, que la que se observa cuando la quimioterapia es continuada a través del período de la remisión.

La duración de la remisión para POMP fue mayor que para cualquier otro de los programas; no hubo cambios en el patrón de recaída después de 14 meses, cuando todos los tratamientos fueron descontinuados. Con ésto se enfatiza que la efectividad de la quimioterapia temprana, durante la remisión, prolonga esta última; y también se demuestra el valor del tratamiento intermitente para mantener la remisión.

Otros grupos de investigación, de acuerdo a las experiencias simultáneas de los estudios ya mencionados, iniciaron nuevos enfoques terapéuticos en la leucemia linfoblástica aguda humana, procurando eliminar todas las células sembradas en el Sistema Nervioso Central, que ha sido considerado como uno de los órganos "santuario", en los cuales la quimioterapia utilizada en los diversos esquemas

terapéuticos no lograba el efecto farmacológico deseado, porque no se obtenían concentraciones adecuadas de la droga (22,6). Por otra parte se observó que, a medida que los nuevos esquemas terapéuticos lograban mayor duración de la remisión, la primera recaída invariablemente, cuando no existía recaída hematológica, correspondía al Sistema Nervioso Central.

A partir de 1962, Pinkel y Cols. (22,21), hicieron estudios pilotos divididos en 3 grupos, en los que la inducción de la remisión fue con vincristina-prednisona y en el primer grupo la consolidación fue con 6 mercaptopurina por vía oral y la administración IV de ciclofosfamida y vincristina semanalmente. En este grupo se incluyeron 3 pacientes. En el segundo grupo, 12 niños: 10 de los cuales presentaron remisión completa y continuaron con la administración de 6-mercaptopurina diaria o methotrexate semanalmente, combinados con vincristina y ciclofosfamida cada 2 semanas. En estos dos grupos se administró terapia de 500 Rads de Co 70 a todo el eje cerebroespinal. Los siguientes 26 pacientes se colocaron en el grupo 3; 24 de ellos desarrollaron remisión completa de médula ósea y se inició terapia de consolidación con 6 mercaptopurina y methotrexate durante una semana, en forma diaria y ciclofosfamida y vincristina administradas semanalmente. A este grupo de pacientes se administró radiación profiláctica a Sistema Nervioso Central con 1200 rads de Co60 al eje cerebroespinal. (Cinco pacientes de este último grupo fueron eliminados del estudio: 3 por haber recibido tratamiento previo y dos porque presentaban leucemia mieloblástica). Posteriormente la quimioterapia fue suspendida de los 30 a 36 meses de tratamiento.

De los resultados obtenidos en este análisis se observa que una cuarta parte del estudio 5 pacientes han estado en remisión hematológica continua por más de 5 años (2 de los grupos 1 y 2; y 3 pacientes del grupo 3). No hubo ninguna

evidencia de que la radiación espinal inhibiera el desarrollo de leucemia del Sistema Nervioso Central.

George y Cois. (6) han propuesto la radiación profiláctica encéfalo-espinal a Sistema Nervioso Central con 2400 rads. Esta dosis es efectiva, pero puede causar supresión de grandes áreas portadoras de médula de la columna vertebral. También se inició el uso de radiación en otros estudios y quimio profilaxis con la aplicación de methotrexate intratecal combinada con radiación craneal en dosis de 2400 rads con Co60 para tratar de alcanzar la profilaxis a este nivel, (6,27,11,23 26).

En vista de que hasta el momento las experiencias previas no han demostrado cuál esquema resulta más útil respecto a la duración de la remisión, sitio o tiempo de recaída local en el manejo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, sigue resultando fundamental resolver las siguientes preguntas:

1.- ¿La inducción de la remisión prolonga la sobrevida? (8)

La respuesta a esta pregunta es afirmativa, tanto en adultos como en niños. Entre 1964 y 1966 la mediana de sobrevida en niños que eran admitidos al Instituto Nacional de Cáncer y que obtenían remisión completa, era de 3 años; en oposición a 4 meses para aquellos pacientes que no respondían al tratamiento.

2.- ¿Puede prolongarse la duración de la remisión con la terapia de varias drogas, más allá que la remisión con una droga exclusivamente?

Estudios comparativos de terapia de sostén con agentes únicos o en combinación, no habían mostrado inicialmente diferencia significativa, que sí se han observado al agregar ciclos de 'pseudo-reinducción' con vincristina y esteroides (8) (Tabla 1).

TABLA I

COMPARACION ENTRE LA TERAPEUTICA COMBINADA Y LA TERAPEUTICA CON AGENTE UNICO EN EL MANTENIMIENTO DE LA REMISION COMPLETA EN LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

Agentes	Duración del Tratamiento	Duración media de la remisión total (días)	Referencias
6-MP	Hasta la recaída	147	Frei y cols
MTX	Hasta la recaída	119	
6-MP&MTX	Hasta la recaída	112	
6-MP&MTX	Hasta la recaída	210	Frei y cols
6-MP o MTX	Hasta la recaída	210	
MTX	1,5 meses	159	Holland
6-MP	1,5 meses	165	
CYT	1,5 meses	105	
MTX 6-MP CYT	1,5 meses	160	
6-MP	Hasta la recaída	110	Chevalier
6-MP VCR & P	Hasta la recaída	210	
MTX	8 meses	315	Holland
MTX VCR & P	8 meses	480	

Así mismo, varios estudios pilotos realizados por Pinkel y cols., 1962 y 1965, en los cuales utilizaron tratamiento de mantenimiento con agentes múltiples, parecen apoyar también el concepto de prolongación en la duración de la remisión completa y hematológica y un aumento significativo en la sobrevivida prolongada "libre de leucemia" (21).

3.- ¿Deben administrarse las drogas en el tratamiento de sostén en forma intensiva y ser la toxicidad su límite; o en forma discreta para evitar infecciones agregadas?

No existe un argumento sólido para utilizar dosis discretas, ya que es deseable suprimir el proceso leucémico tan completamente como sea posible y las dosis intensas son capaces de hacerlo más satisfactoriamente. De hecho, las dosis elevadas están generalmente indicadas durante la remisión hematológica, cuando la médula puede tolerar considerablemente un mayor ataque citológico; que durante las recaídas en que existe infiltración meníngea, mieló e inmunodepresión. Por otra parte, se ha visto que la mediana de duración de la remisión es mayor en pacientes con tratamiento con dosis totales que con dosis medias (21).

4.- ¿Se puede prolongar la duración de la remisión completa con radioterapia craneoespinal o radiación craneal más methotrexate intratecal, una vez inducida la remisión?

Johnson en 1964, trabajando con ratones BDF1 inoculados intracerebralmente con leucemia L-1210, demostró que la combinación de quimioterapia sistémica y radiación al Sistema Nervioso Central producía una prolongación-altamente significativa- de la sobrevivida, cuando se comparaba a la sobrevivida obtenida con tratamiento sistémico o radiación exclusivamente. Estos estudios fueron la base para que Pinkel y su grupo iniciara estudios comparativos en grupos de niños leucémicos sometidos a radiación de Sistema Nervioso Central y no sometidos a este tipo de tratamiento (6). Los estudios iniciales utilizando 500

y 1200 Rads de radiación craneoespinal, no mostraron diferencias significativas respecto a grupos controles. Sin embargo, el elevar la dosis a 2400-2500 Rads de radiación craneoespinal se observó que solo 2 de 45 pacientes que recibieron radiación y 29 de 49 que no la recibieron, presentaron recaída en el Sistema Nervioso Central, lo cual terminó con la remisión completa. La mediana de la duración completa para el primer grupo (irradiado) fue de 14 meses y para el segundo grupo (no irradiado) de 11 meses (8). Otros grupos han utilizado esquemas terapéuticos similares aumentando la dosis total de radiación craneoespinal a 3500 rads (12), y utilizando períodos más prolongados de methotrexate intratecal (11 dosis); pero hasta el momento, los resultados parecen ser similares a los obtenidos en los esquemas que previamente se han discutido.

5.- ¿La terapia de consolidación (terapia de citorreducción) temprana puede prolongar la duración de la remisión, o la frecuencia, o el sitio de recaída?

Hasta el momento no parece existir ningún efecto aparente; sin embargo, la observación de que la curación de la leucemia aguda linfoblástica requiere de la destrucción de todas las células leucémicas y de que esta fase de la terapia está dirigida a reducir la población celular leucémica muy por debajo de los niveles obtenidos con inducción de la remisión por sí sola, justifica nuevas pruebas terapéuticas que permitan una valoración más objetiva de su utilidad.

CUADRO CLINICO.

La leucemia aguda es la enfermedad neoplásica más frecuente de la niñez y se caracteriza por la proliferación anormal de leucocitos inmaduros (blastos) en la médula ósea. Estas células inmaduras reemplazan los elementos normales de la serie eritrocítica, mieloide y megacariocítica y tienden a prolifere-

rar en los tejidos de otros órganos (hígado, brazo, riñón, huesos, ganglios, testículos, etc.) Por lo tanto, la sintomatología de la leucemia aguda puede agruparse en 4 síndromes fundamentales:

1.- SÍNDROME FEBRIL O NEUTROPENICO:

- a).- Fiebre en ausencia de proceso infeccioso aparente.
- b).- Fiebre asociada con proceso infeccioso intercurrente.

2.- SÍNDROME ANEMICO:

- a).- Palidez rápidamente progresiva en ausencia de sangrado.
- b).- Acúfenos y fosfenos.
- c).- Astenia, adinamia y anorexia.
- d).- Taquicardia, soplos funcionales y polipnea.
- e).- Signos de insuficiencia cardíaca.

3.- SÍNDROME PURPURICO:

- a).- Equimosis y petequias.
- b).- Sangrado activo de diversos aparatos y sistemas.

4.- SÍNDROME PROLIFERATIVO:

- a).- Adenomegalías.
- b).- Hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- c).- Nefromegalia.
- d).- Infiltración a testículo.
- e).- Infiltración ósea.
- f).- Infiltración retroorbitaria.
- g).- Infiltración parotídea.

DIAGNOSTIVO.

El diagnóstico presuncional se sospecha por un cuadro clínico sugestivo con manifestaciones de uno ó más de los 4 síndromes mencionados anteriormente; así como, por la presencia de

blastos en sangre periférica. Pero el diagnóstico definitivo o de certeza se hace por el hallazgo de blastos en frotis de médula ósea en más del 25%. Cuando existe la sospecha de encontrarse ante un padecimiento linfoproliferativo agudo; pero que aún no se tenga el diagnóstico definitivo, se debe hacer diagnóstico diferencial con otros tipos de padecimientos neoplásicos que ocasionalmente pueden prestarse a confusión como son: reticuloendoteliosis, enfermedad de Hodgkin, neuroblastoma, sarcoma de partes blandas; o enfermedades de la colágena como: fiebre reumática, lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide; otros procesos hematológicos como: anemia refractaria, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica; también debe hacerse diagnóstico diferencial con algunas enfermedades infecciosas como son: tuberculosis generalizada, paludismo, monocleosis infecciosa y fiebre tifoidea. Otros padecimientos como enfermedades de atesoramiento, hidrocele o multiparasitosis, deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial. (10-33)

LABORATORIO.

Una vez que se tiene hecho el examen clínico y se sospecha de una enfermedad mieloproliferativa, en especial de Leucemia Aguda Linfoblástica, se llevan a cabo los siguientes exámenes de laboratorio, con el fin de apoyar la sospecha clínica y éstos son básicamente:

- A) Biometría Hemática completa, con el objeto de buscar:
 - 1.- Cifras bajas de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos.
 - 2.- Leucocitosis o leucopenia.
 - 3.- Neutropenia.
 - 4.- Plaquetopenia.
 - 5.- Blastos en sangre periférica.
- B) Frotis de Médula Ósea. En la cual se hace el diagnóstico definitivo de Leucemia Aguda Linfoblástica ante la presencia de más de un 25% de blastos.

Con el fin de integrar completamente el estudio de un paciente con Leucemia Aguda Linfoblástica, se realizan los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete:

1.- Historia clínica completa, investigando síntomas y signos de los 4 síndromes descritos, así como el tiempo de evolución de cada uno de ellos.

1.1 Peso, talla y superficie corporal.

1.2 Tensión arterial, frecuencia respiratoria y cardíaca, temperatura.

1.3 Estado de nutrición.

1.4 Esquema de inmunizaciones.

2.- Exámenes de laboratorio:

Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina y ácido úrico).

Electrolitos (Na y K).

Exámen general de orina.

Punción lumbar con:

Estudio citoquímico de LCR, cultivo e investigación de blastos.

Cultivos de: orina, heces, sangre y exudado faríngeo.

3.- Exámenes de gabinete:

Estudio de fondo de ojo.

Telerradiografía de tórax PA y lateral.

Radiografía de huesos largos y cráneo.

P. P. D.

4.- Exámenes para realizar únicamente en casos especiales:

Urografía excretora.

E. C. G.

Pruebas de funcionamiento hepático.

E. E. G.

NOMENCLATURA.

En la valoración de la evolución del padecimiento y del tratamiento del mismo, se emplearán los términos que se definen a continuación: (22, 21, 6).

Remisión completa.- Se considera cuando el paciente se encuentra libre de síntomas y hallazgos físicos atribuibles a la leucemia y en sangre periférica existe un ascenso de hemoglobina por arriba de 11g% en preescolares, escolares y adolescentes; y 10g% en lactantes, y que se sostiene durante más de un mes. Neutrófilos totales circulantes arriba de 1500 mm³ y plaquetas de más de 100,000/mm³ y ausencia de blastos en frotis de sangre periférica.

Remisión medular completa.- Médula ósea con 5% o menos de blastos más células tronculares y 40% o menos de linfocitos, más linfoblastos, más células tronculares.

Remisión medular parcial.- Médula ósea que contiene 5 a 25% de linfoblastos más células tronculares ó 40 a 70% de linfocitos más linfoblastos más células tronculares.

Recaída.- Se define como la reaparición de leucemia manifestada en una médula ósea en remisión, parcial o total; o por la aparición de leucemia en Sistema Nervioso Central, infiltración visceral o cualquier síntoma o signo atribuible a la leucemia.

Recaída de Médula Ósea.- Médula con más de 25% de blastos, más células tronculares; ó mas de 75% de linfocitos más células tronculares.

Sobrevida.- Es el período entre el diagnóstico de la leucemia y la muerte.

Duración de remisión completa.- Es el tiempo entre la primera remisión medular completa y el primer signo de recaída a

nivel hematológico, de sistema nervioso central o visceral.

Duración de remisión hematológica.- Es el tiempo entre la primera remisión de médula ósea completa y la primera evidencia de recaída en ese sitio.

Leucemia del Sistema Nervioso Central.- Es el período entre la primera remisión en médula ósea y la primera evidencia de leucemia en sistema nervioso central.

Remisión hematológica.- Es la remisión inicial continua libre de toda evidencia hematológica de leucemia.

TRATAMIENTO.

Una vez que se tiene el estudio integral del paciente, se someterá a tratamiento antileucémico, el cual se divide en 4 fases, de acuerdo al criterio de Pinkel (22,21), modificado por South West Oncology Group y Hospital Infantil de México (33,24, 40,8,6):

PRIMERA FASE.- Inducción de la Remisión.

SEGUNDA FASE.- Consolidación de la Remisión,

TERCERA FASE.- Radiación profiláctica a Sistema Nervioso Central o tratamiento quimioterápico intratecal.

CUARTA FASE.- MANTENIMIENTO DE LA REMISION

PRIMERA FASE.- Inducción de la remisión.

Las drogas idóneas, como ya se demostró anteriormente, para el tratamiento de inducción de la remisión con la Vincristina (alcaloide de la Vinca Rosea) y los esteroides (Prednisona), los cuales se administrarán de acuerdo al siguiente esquema:

MEDIAMENTO	DOSIS	VIA DE ADM.	TIEMPO
VINCRISTINA	2 mg/m ² de S.C./dosis (sin exceder la dosis total semanal de 2 mg)	I.V.	Cada 7 días
PREDNISONA	60 mg/m ² S.C./día	ORAL	Cada 24 hs.

Este esquema se administrará por un tiempo variable de 4 a 6 semanas, el cual depende del necesario para alcanzar una remisión completa. El control del paciente durante esta fase se lleva a cabo con exámen clínico semanal, biometría hemática completa y cuenta plaquetaria.

Al completar esta fase de inducción de la remisión se inicia el descenso de los esteroides en una semana: 50% de la dosis total en los primeros 4 días; 25% en los siguientes 4 y suspensión del medicamento. Igualmente, al dar la última dosis de vincristina, se realizará un control de médula ósea, para verificar la respuesta y conocer si el paciente se encuentra en remisión completa de médula ósea; para de esta manera pasar a la siguiente fase.

SEGUNDA FASE.- Consolidación de la Remisión.

Inmediatamente después de la suspensión de esteroide, y una vez comprobado que se encuentra en remisión completa, cada paciente se someterá a la segunda fase de consolidación de la remisión, con el siguiente esquema:

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA DE ADM.	TIEMPO
CICLOFOSFAMIDA	1,000 mg/m ² S.C. dosis única.	I. V.	Al inicio y al final de esta fase

6-MERCAPTOPURINA	50-100 mg/m ² /día (efecto biológico)	Oral	Diario durante 3 sem.
METHOTREXATE	20-30mg/m ² /sem. (efecto biológico)	Oral	Semanal.

Este esquema de tratamiento se administrará por espacio de 3 semanas dando la primera dosis de Ciclofosfamida en primer día del ciclo y la segunda dosis única, el último día del ciclo. Durante este lapso se controlará a los pacientes con exámen clínico y cuenta de leucocitos semanalmente.

Inmediatamente después de terminar este ciclo, se pasa a la tercera fase de quimioterapia profiláctica a Sistema Nervioso Central o radioterapia a encéfalo y raquis en caso de encontrarse el paciente con infiltración leucémica a ese órgano.

TERCERA FASE.- Quimioterapia profiláctica de Sistema Nervioso Central o radiación craneoespinal más Methotrexate intratecal.

Todos los pacientes deben continuar con el tratamiento profiláctico intratecal a Sistema Nervioso Central, después de haberse comprobado la remisión completa.

Se elaboran 2 esquemas terapéuticos:

1.- Quimioterapia intratecal a Sistema Nervioso Central:

Se administran 15 mg/m² intratecal de Methotrexate dos veces por semana, durante las tres semanas de tratamiento; siendo por lo tanto, 6 dosis en total. Este droga se combina además con hidrocortisona 25 mg/m², con el objeto de disminuir la incidencia de aracnoiditis química.

Actualmente está en estudio el uso de Citosín-arabinósido intratecal como complemento de este esquema, pero aún no

existen resultados significativos estadísticamente. Durante cada aplicación intratecal de los medicamentos, se toma control de L.C.R. para estudio citoquímico, cultivo y búsqueda de blastos.

2.- Radiación craneoespinal:

En caso de existir infiltración a S.N.C. en el momento del diagnóstico se llevará a cabo la radiación craneoespinal a una dosis tumor total de 2400 rads en 3 semanas, además del tratamiento intratecal anterior, con radiación de Co60.

En esta fase se lleva a cabo exámen clínico de los pacientes dos veces por semana con BH semanal.

CUARTA FASE.- Mantenimiento de la remisión.

Esta última fase consta de quimioterapia múltiple, alternada de acuerdo con el siguiente esquema: continuar con la 6-mercaptopurina diario interrumpidamente; así como, con el methotrexate semanal a las dosis indicadas en la segunda fase. Una dosis única de Vincristina, así como tratamiento intratecal cada 4 semanas hasta completar 6 dosis mensuales, recibiendo el día de tratamiento Prednisona oral a 100 mg/m^2 durante 5 días. Durante este tiempo se hacen controles de Médula ósea cada 12 semanas, con el objeto de determinar a tiempo una recaída. Al terminar las 6 dosis mensuales, se administrará un tratamiento de Ciclofosfamida con dos dosis únicas, con un intervalo de 2 semanas, antes de continuar el tratamiento intratecal y de vincristina cada 12 semanas por un periodo de 3 años o hasta la recaída, con control de Médula ósea cada 6 meses (24 semanas). Todos los pacientes se deben controlar con exámen clínico y de laboratorio mensual.

COMPLICACIONES.

Los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda presentan invariablemente complicaciones de diversa índole, ya sea por el padecimiento en sí o secundarias al tratamiento.

Las infecciones constituyen la complicación más frecuente y más grave en las diversas etapas de su evolución. Se considera de interés analizar por separado la incidencia de infecciones en cada una de las etapas de tratamiento, de tal manera que nos permita evaluar más adecuadamente los inconvenientes de cada uno de los esquemas, en relación al riesgo de exposición a infección o por considerar que la quimioterapia y la radioterapia favorecen la instalación de dichos procesos.

Igualmente las hemorragias constituyen un serio problema durante la evolución del tratamiento de los pacientes leucémicos, ya que la enfermedad por sí misma produce trombocitopenia; así como, el tratamiento citorreductor administrado con la quimioterapia, produce por diferente mecanismo mielodepresión, la cual no es selectiva a la serie blanca, sino también a las series eritroide y megacariocítica, produciendo por lo tanto, púrpura.

INDUCCION DE REMISION

Hughes y Smith (19), informaron que el porcentaje de infecciones observadas en niños internados en el Hospital de St. Jude en Memphis fue del 51%; así como, en un estudio realizado en el Hospital de la IMAN (actualmente INP) (20), se observó que un 70% de pacientes en esta etapa de tratamiento presentaron uno o varios procesos infecciosos. La mortalidad en esta etapa fue del 3%, en contra del 9.5% informado en nuestro medio. Hecho que pudiera ser explicado por una incidencia mayor de procesos infecciosos observados en la población en general de México. Cuatro pacientes fallecieron en esta etapa del tratamiento: dos en asociación a proceso bacteriano diseminado, uno por meningitis purulenta y recaída simultánea del proceso leucémico y el cuarto paciente, con un proceso viral generalizado (varicela y bronconeumonía).

Las hemorragias, y de ellas las epistaxis, fueron otra complicación observada, sobretodo como signo inicial del proceso leucémico. En el Hospital de St. Jude se reporta hasta un 78% de frecuencia este signo (19/20), que coincide con un 85%, reportado en el estudio efectuado en el Hospital del I.N.P. (20).

Los procesos infecciosos se han clasificado en leves, moderados y severos (sepsis); y los gérmenes más frecuentes y los sitios son los siguientes:

SITIO DE CULTIVO	GERMEN AISLADO
Piel	Estafilococo Pseudomona
Oído	Estafilococo Pseudomona
Heces	Escherichia Coli Salmonella Shigella
Faringe	Estreptococo
Sangre	Salmonella
L.C.R.	Hemophilus influenzae

Los procesos infecciosos severos se caracterizan por cursar con leucopenia y neutropenia importantes como se observa en la tabla siguiente, en la que se muestra la relación del proceso infeccioso severo con cifras de leucocitos y neutrófilos absolutos correspondientes.

RELACION DEL PROCESO INFECCIOSO CON LEUCOCITOS Y NEUTRÓFILOS ABSOLUTOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOLASTICA AGUDA

INFECCION	LEUCOCITOS	NEUTRÓFILOS ABS./mm ³	HEMO CULTIVO
Bronconeumonía y septicemia	100	30	-
Bronconeumonía y septicemia	300	92	-

INFECCION	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS ABS. /mm ³	HEMOCULTIVO
Bronconeumonía y septicemia	800	340	-
Bronconeumonía y septicemia	1900	870	-
Bronconeumonía y septicemia	1100	330	-
Bronconeumonía y septicemia	1400	264	-
Gastroenteritis y septicemia	600	-	Salmonella B
Gastroenteritis y septicemia	750	-	Salmonella B
Gastroenteritis y septicemia	1100	740	-
Gastroenteritis y septicemia	1800	540	-
Meningitis y septicemia	2500	880	Hemophilus &
Meningitis y septicemia	3600	420	- &

& Pacientes que fallecieron

Los pacientes cuyo proceso infeccioso se clasifica como moderado o leve, la cifra de leucocitos por lo general varía entre 2,000 y 4,000 mm³. Por lo general, cuando se presentan procesos infecciosos en las etapas subsiguientes, éstas se deben a asociaciones de infección severa y aplasia medular, siendo los gérmenes más frecuentes también los Gramm Negativos.

Como es de esperarse en las primeras etapas del tratamiento las infecciones bacterianas son las que prevalecen; sin embargo, se ha observado (20), que en la etapa de mantenimiento existe un incremento en la presentación de infecciones de etiología viral. La incidencia de procesos micóticos es discreta y de fácil manejo y la infección por gérmenes oportunistas (neumocistis carinii, toxoplasma, etc.) es poco observada.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA QUIMIOTERAPIA.

Las manifestaciones indeseables por drogas son variables y todos los pacientes las presentan en menor grado, constituyendo otra de las complicaciones que más frecuentemente se observan en el tratamiento de las Leucemia Agudas.

En la fase de la inducción de Remisión, tanto los esteroides como el Sulfato de Vincristina, ocasionan manifestaciones diversas de intolerancia en todos los pacientes sometidos al tratamiento. La prednisona produce síndrome de Cushing en todos ellos, con aumento de peso variable, debilidad muscular, hirsutismo, estrías cutáneas, edema, cambios de conducta y equimosis. La hipertensión arterial, glucosuria y osteoporosis son variables y depende de la idiosincrasia del paciente. También se observa en algunas ocasiones síntomas de intolerancia gástrica, manifestada por náuseas, vómitos y dolor abdominal.

En relación al Sulfato de Vincristina, la parentísia, neuritis y alopecia son las manifestaciones más frecuentemente observadas, siendo en general leves ó moderadas en intensidad; sin embargo, en algunos pacientes las manifestaciones de neuritis son tan severas que impiden la deambulación.

CONSOLIDACION Y SOSTEN.

Durante las fases de consolidación y sostén ó mantenimiento, las principales manifestaciones de intolerancia son la irritación gástrica atribuible a las 3 drogas utilizadas: 6-mercaptopurina, methotrexate y ciclofosfamida. Se reportan, así mismo, manifestaciones de cistitis hemorrágica en algunos pacientes tratados con Ciclofosfamida y en todos ellos se presenta aplasia medular, si las drogas no son controladas de acuerdo a su efecto biológico.

Con la radioterapia, la alopecia se observa casi invariablemente en todos los pacientes sometidos a este tratamiento, En aquellos que reciben radiación craneoespinal, se observa depresión de la Médula ósea, principalmente manifestada como leucopenia, siendo necesario en algunas ocasiones, suspender el tratamiento. Frecuentemente

presentan náuseas, vómitos y anorexia importante que ceden con tratamiento sintomático exclusivamente. En raras ocasiones la quemadura de piel es causa de suspensión del tratamiento.

Los pacientes que reciben radioterapia más tratamiento intratecal como terapia de esterilización a sistema nervioso central, muestran diversos síntomas de intolerancia de los cuales, los más frecuentes son: náuseas, vómitos y en algunas ocasiones presentan dolor en el sitio de la punsión; fiebre transitoria, parestesias y solamente en muy pocas ocasiones se ha reportado aracnoíditis química.

DISCUSION.

Edad y sexo.- En un estudio comparativo que se realizó en el Hospital del Instituto Nacional de Pediatría (20), se encontró que la relación masculino-femenino era de 1.2:1, cifras que concuerdan con las reportadas por otros autores de nuestro medio y que varían de 1.1 y 1.7:1 (33, 19, 34, 35, 5). La mayor incidencia se ha observado entre las edades preescolar y escolar, con predominio en la edad escolar.

Estado de nutrición.- En los reportes internacionales y en estudios llevados a cabo en nuestro medio, no se ha encontrado relación entre el estado de nutrición y el padecimiento; por lo cual, no podemos considerar este parámetro como determinante de la frecuencia de leucemia aguda en niños. Sin embargo, es un factor sumamente importante para la mayor tolerancia a la quimioterapia; ya que aquellos niños con nutrición deficiente tienden a presentar reacciones colaterales indeseables más acentuadas.

Sintomatología.- En este aspecto todos los autores coinciden en que el síndrome anémico es el que se encuentra con mayor frecuencia en niños con Leucemia Aguda, y las cifras varían del 90 al 97% de los casos (35,5). La presencia de síndrome neutropénico o febril aparece en segundo lugar con un promedio del 74 al 84% (20,5,33); el síndrome púrpúrico se encuentra presente del

56 al 67% de los casos y el síndrome proliferativo se reporta alrededor del 70% y en un 90% en la serie de INP (20), en relación, por supuesto, al tiempo de evolución; ya que aquellos casos que tuvieron más tiempo de evolución, antes de llegar al diagnóstico fueron los que presentaron mayor cantidad de síntomas en el momento de su ingreso al hospital.

TRATAMIENTO.

Inducción de la remisión.- En el estudio realizado en el Hospital del Instituto Nacional de Pediatría (DIF), se obtuvo remisión completa en el 100% de los pacientes; sin embargo, se debe tomar en consideración que la serie estudiada fue pequeña y que en cuanto más crece la cifra de pacientes, la remisión completa en todos ellos disminuye, reportándose por otros autores solamente un 90% de remisiones (13, 14, 32). La mortalidad observada en este período de tratamiento se atribuye en forma fundamental a la asociación de procesos infecciosos bacterianos y en algunas ocasiones a procesos virales tales como la varicela. Estos resultados apoyan la recomendación de manejar a los pacientes como ambulatorios durante la inducción de remisión del proceso leucémico, después de un período de hospitalización de una a dos semanas con fines diagnósticos y cuando se esté convencido de que no existen procesos infecciosos agregados o manifestaciones hemorrágicas activas que pongan en peligro la vida del paciente.

Algunos autores en nuestro medio reportan que un porcentaje bajo, pero importante, de pacientes fallece inmediatamente después de su ingreso al hospital, lo que confirma la opinión de que los pacientes leucémicos en nuestro medio, ingresan en peores condiciones clínicas que los pacientes de países más desarrollados. Silva Sosa y cols. (33), en 1971, informaron que la situación clínica de ingreso de estos pacientes al Hospital Infantil de México, ha mejorado en los últimos años en relación a las series estudiadas hace 15 ó 20 años, lo que indica la mejor educación médica actual de la población en general y a la mayor facilidad de detección del padecimiento por los pediatras en particular.

56 al 67% de los casos y el síndrome proliferativo se reporta alrededor del 70% y en un 90% en la serie de INP (20), en relación, por supuesto, al tiempo de evolución; ya que aquellos casos que tuvieron más tiempo de evolución, antes de llegar al diagnóstico fueron los que presentaron mayor cantidad de síntomas en el momento de su ingreso al hospital.

TRATAMIENTO.

Inducción de la remisión.- En el estudio realizado en el Hospital del Instituto Nacional de Pediatría (DIF), se obtuvo remisión completa en el 100% de los pacientes; sin embargo, se debe tomar en consideración que la serie estudiada fue pequeña y que en cuanto más crece la cifra de pacientes, la remisión completa en todos ellos disminuye, reportándose por otros autores solamente un 90% de remisiones (13, 14, 32). La mortalidad observada en este período de tratamiento se atribuye en forma fundamental a la asociación de procesos infecciosos bacterianos y en algunas ocasiones a procesos virales tales como la varicela. Estos resultados apoyan la recomendación de manejar a los pacientes como ambulatorios durante la inducción de remisión del proceso leucémico, después de un período de hospitalización de una a dos semanas con fines diagnósticos y cuando se esté convencido de que no existen procesos infecciosos agregados o manifestaciones hemorrágicas activas que pongan en peligro la vida del paciente.

Algunos autores en nuestro medio reportan que un porcentaje bajo, pero importante, de pacientes fallece inmediatamente después de su ingreso al hospital, lo que confirma la opinión de que los pacientes leucémicos en nuestro medio, ingresan en peores condiciones clínicas que los pacientes de países más desarrollados. Silva Sosa y Cols. (33), en 1971, informaron que la situación clínica de ingreso de estos pacientes al Hospital Infantil de México, ha mejorado en los últimos años en relación a las series estudiadas hace 15 ó 20 años, lo que indica la mejor educación médica actual de la población en general y a la mayor facilidad de detección del padecimiento por los pediatras en particular.

Muchos trabajos relacionados a este aspecto, plantean el hecho de que la educación médica no ha alcanzado en forma similar a todos los estratos o esferas de la población.

Tratamiento de consolidación.- Como es lógico esperar, los pacientes que reciben citorreducción temprana con terapia de consolidación o los que inician tratamiento de mantenimiento inmediato con terapia masiva intermitente antes de proceder a la esterilización de células leucémicas del sistema nervioso central, son los que muestran mayor toxicidad (pancitopenia, aplasia medular, etc.), atribuyéndose ésta como causa directa de la muerte de algunos pacientes. Esto confirma la idea de que la utilización de diseños terapéuticos a expensas de agentes mielotóxicos cuyos efectos colaterales se suman en una etapa en donde la recuperación de células normales de la médula ósea aún no es completa, resulta de alto riesgo como ha sido consignado previamente en la literatura (4,2). Estas condiciones deben obligar necesariamente a la hospitalización del paciente para vigilancia longitudinal de las alteraciones hematológicas y para la detección incipiente de procesos infecciosos agregados.

Radiación profiláctica a Sistema Nervioso Central.- Hasta el presente no parece haber diferencia entre el inicio de radioterapia de esterilización a nivel de sistema nervioso central 5 semanas después de la inducción de la remisión como se realizó en el estudio del INP y las 4 semanas que recomiendan el grupo del hospital St. Jude (3,6,20), o como se ha recomendado últimamente; o sea, inmediatamente después de la inducción de la remisión (9). Ya que de 32 pacientes que recibieron radioterapia craneoespinal 5 semanas después de iniciado el tratamiento de inducción, únicamente en 2 se observó recaída a nivel del S.N.C. En uno de ellos se detectaron células inmaduras en el líquido cefalorraquídeo antes de iniciar la radiación profiláctica a sistema nervioso central y a pesar de que se aumentó la dosis a 3500 rads y 5 dosis de methotrexate intratecal, presentando una tercera decaída hematológica. Otro paciente presentó recaída a nivel de sistema nervioso central después de 12 meses de remisión y 4 meses más tarde

presentó recaída hematológica.

Tratamiento de mantenimiento.- El esquema de mantenimiento con terapia continua múltiple y ciclos periódicos de terapia masiva ha producido hasta la fecha pacientes con remisión completa prolongada de su proceso leucémico. Esta observación, si se excluyen los pacientes que muestran recaída por abandono de la terapia de sostén, o de las leucemias consideradas como de mal pronóstico a su ingreso (14,40), parece confirmar lo informado en la literatura internacional de que es más útil la terapia de mantenimiento con drogas simultáneas que con drogas únicas administradas en forma continua o cíclica hasta la recaída (8,14,32).

Uno de los problemas más graves que pueden presentarse con el esquema de terapia masiva intermitente es que la agresión constante con drogas depresoras de la médula ósea y de la respuesta inmune, pueden provocar la muerte de los pacientes durante los períodos de aplasia medular por hemorragia activa incontrolable, consecutiva a la trombocitopenia ó procesos infecciosos diseminados de etiología bacteriana, viral o fúngica (1,18,10). Hasta la fecha no se ha logrado determinar por cuanto tiempo pueden administrarse ciclos de drogas depresoras de médula ósea sin llegar a producir una aplasia irreversible; por lo cual, se ha programado en principio como recomendación diversos grupos de investigadores, un período de tratamiento de 3 años, si persiste la remisión hematológica completa. (21,32).

COMPLICACIONES.

Infecciones.- Existen varias causas por las cuales el paciente leucémico es incapaz de localizar en forma adecuada los procesos infecciosos. Entre éstas se han mencionado algunas que son inherentes al proceso leucémico en sí y otras que se han atribuido a la quimioterapia instituida (10, 24).

Los factores que disminuyen la resistencia a las infecciones por el proceso leucémico son las siguientes:

- 1.- Granulocitopenia.
- 2.- Fagocitosis defectuosa.
- 3.- Actividad disminuida de los granulocitos.
- 4.- Actividad leucotóxica disminuida.
- 5.- Inmunidad humoral defectuosa.
- 6.- Ulceraciones gastrointestinales (infiltración).

Y las causas disminuyen la resistencia a las infecciones por quimioterapia son practicamente las mismas.

Como se reporta en algunos trabajos, unicamente en el 48% aproximadamente de los pacientes se puede documentar la etiología del proceso infeccioso con aislamiento del germen. En el resto se sospecha éste clinicamente, por la presencia de fiebre elevada y sostenida, que llega hasta 40°C; facies toxiinfecciosa, colapso vascular aguda y deterioro progresivo de las condiciones generales, secundarios a neutropenia severa. En estos casos las condiciones generales, secundarios a neutropenia severa. En estos casos la conducta a seguir es iniciar el tratamiento como fiebre de origen a determinar o como proceso septicémico por germen no identificado, cubriendo la posibilidad de gérmenes Gram positivos (10,24,16,29,7,31,36,37,39,17,28,15).

En ocasiones se puede detectar algún foco infeccioso aparente, como probable puerta de entrada a diseminación del proceso infeccioso: gastroenteritis, neumonía, bronconeumonía, abscesos de piel, otitis media supurada, vesículas de piel infectadas secundariamente (postvaricela) y otras.

Por lo que se debe normar el criterio terapéutico de acuerdo a la etiología más probable, tomando en cuenta la prevalencia de gérmenes patógenos en áreas específicas.

Los esquemas y dosis terapéuticos de los antibióticos más ampliamente utilizados son los siguientes: (16,29,7,31,36,37,39,17,28,15).

1.- En procesos catalogados como fiebre de etiología a -
determinar.

Carbencilina	400mg/kg/24hs.	I. V.
Cefalotina	200mg/kg/24hs.	I. V.

2.- Cuando se sospecha infección por pseudomonas.

Carbencilina	400mg/kg/24hs.	I. V.
Gentamicina	5-7mg/kg/24hs.	I. V.

3.- Cuando se sospecha infección por estafilococo

Oxacilina	200mg/kg/24hs.	I. V.
-----------	----------------	-------

4.- Cuando existe proceso infeccioso de vías respiratorias
bajas, (excepto estafilococo).

Cefalotina	200mg/kg/24hs.	I. V.
Kanamicina	10-15mg/kg/24hs.	I. H.

ó la combinación de:

Cefalotina	200mg/kg/24hs.	I. V.
Gentamicina	5-7mg/kg/24hs.	I. V.

5.- Cuando se sospecha proceso septicémico por Gram nega-
tivos (excepto pseudomona).

Ampicilina	200mg/kg/24hs.	I. V.
Gentamicina	5-7mg/kg/24hs.	I. V.

Estos esquemas terapéuticos se deben utilizar de 10 a 14 días y en casos excepcionales se utilizan 3 antibióticos de amplio espectro. El resto de los procesos infecciosos que se presentan en este tipo de pacientes se tratan con los antibióticos específicos y a las dosis habituales.

QUIMIOTERAPIA.

La complicación más grave y frecuente que se observa por efecto de la quimioterapia es la aplasia medular que condiciona trombocitopenia y granulocitopenia y por lo tanto, hemorragias e infecciones, de las cuales ya se habló anteriormente.

CONCLUSIONES.

1.- En la Leucemia Linfoblástica Aguda se observa predominio en el sexo masculino, siendo la edad de presentación más frecuente, la escolar y preescolar.

- 2.- Se corrobora la utilidad del Sulfato de Vincristina y prednisona para inducir la remisión en leucemia linfoblástica aguda, después de 4 a 6 semanas de tratamiento.
- 3.- La mayor mortalidad observada en esta etapa del tratamiento en pacientes hospitalizados, apoya la impresión de que el tratamiento de inducción de remisión debe realizarse como ambulatorio, después de un internamiento de 2 semanas y cuando las condiciones del paciente permitan esta conducta.
- 4.- Se confirma que en esta etapa del tratamiento la mayoría de los procesos infecciosos corresponden a etiología bacteriana.
- 5.- Se confirma el alto riesgo potencial de la terapia de citorreducción temprana, inmediatamente después de la inducción de la remisión.
- 6.- Se confirma la utilidad del esquema de esterilización de células leucémicas en sistema nervioso central con el uso de radiación y methotrexate intratecal. Así como el pronóstico desfavorable en los pacientes con recaída temprana y pobre respuesta al tratamiento.
- 7.- Se confirma la mayor utilidad de los esquemas de mantenimiento con drogas simultáneas, respecto a drogas únicas en la duración de remisiones más prolongadas.
- 8.- Se establece un pronóstico desfavorable a largo plazo por el abandono del tratamiento de sostén.
- 9.- Se enfatiza la utilidad de tratamiento antibiótico mixto para fiebres de origen a determinar en etapas tempranas y en forma intensiva, en pacientes con leucopenia y neutropenia severas y en presencia de gérmenes no identificados, tanto en la etapa de inducción de remisión, como de mantenimiento.

- 10.- El alto porcentaje de deserción motivado por el alto costo del tratamiento, obliga a intentar establecer un banco de drogas institucional ó nacional, sobretodo para uso de pacientes que no estén afiliados al régimen de seguridad social.
- 11.- Se deduce que la diferencia en el saneamiento ambiental entre nuestra población favorece una frecuencia elevada de procesos infecciosos en nuestros pacientes, en comparación con los países altamente desarrollados y que por lo tanto, disminuyen los porcentajes de éxito del tratamiento.
- 12.- Se concluye la necesidad de normar criterios de manejo en los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica dentro de nuestra institución (ISSSTE); así como en otras instituciones, a nivel nacional, con el objeto de proporcionar una mejor atención a estos pacientes, colaborando en común acuerdo; y por lo tanto, mejorar su pronóstico y sobrevida, libres de actividad leucémica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bodey, G.P., Bucley, M., Sathe, E.Y., Freireich, J.E.: Quantitative relationship between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals. Internal Medicine.* 328, 1965.
- 2.- Bodey, G.P., Hersh, M.: The problem of infection in - children with Malignant Disease. *Neoplasia in Childhood.* Year book Medical Publishers. Chicago. 135, 1967.
- 3.- Burchenal, H.J.: Long-Term survivors in acute leukemia - and Burkitt's tumor. *Cancer.* 21:595, 1968.
- 4.- Evans A.; Gilbert, S.E.; Zandstra, R.: The increasing incidence of central nervous system Leukemia in children. *Cancer* 26:404, 1970.
- 5.- Frid Malibaum M. Primeras Jornadas Hematooncológicas en - Pediatría, Hospital Infantil de Iztacalco, Marzo 1975.
- 6.- George, P.; Hernández, K.; Hustu, O.; Pinkel, D.: A study of "total therapy" of acute lymphocytic leukemia in children *Pediatric Pharmacology and therapeutics.* 72:399, 1968.
- 7.- Grune, W.H., Moody, M., Schimpff, D., Young, V.M., Wiernik. *Pseudomona auroginosa* resistant to carbencillon and gentamicin. *Annals of Internal Medicine.* 79:684, 1973.
- 8.- Holland, F.J.; Miescher, A.P.: Jaffe, R.E. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA. *Lauemia y Linfoma.* Editorial Científico Médica. Barcelona. 54-109, 1973.
- 9.- Haghbin, M., Charlotte, T.C., Clarkson, B.C., Velerie, M., Burchenal, J.H., Murphy, L.: Treatment of acute lymphoblastic Leukemia in children with "Prophylactic" intrathecal - methotrexate and intensive systemic chemotherapy. *Cancer Research,* 35:807, 1975.
- 10.- Hughes, W., Feldman, S., Cox, F.: Enfermedades infecciosas en Niños con cancer. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica.* Ed. Interamericana. 538, 1974.

- 11.- Hutchison H.J.; Hardisty M.R.: Treatment of acute lymphoblastic leukemia effect of "Prophylactic" therapy against central nervous system leukemia. *British Medical Journal* 2:381, 1973.
- 12.- Hutchison J.H.; Hardisty R.M., Bagshawe, K.D.: Treatment of acute lymphocytic leukemia: Effect of "Prophylactic" Therapy against central nervous system leukemia.
- 13.- Karon, M., Freireich, J.E., Bodey, P.G.: The Chemotherapy of acute Leukemia: A Therapeutic model for the Management of childhood tumors. *Neoplasia in childhood. Year book - Medical Publishers. Chicago. 241-258, 1967.*
- 14.- Lampkin, B.C.; Williams, N.B.; Mayer, A. M.: Treatment of acute Leukemia. *The Pediatric Clinics of North America. 19:1123, 1972.*
- 15.- Levine, A.S.; Siegel, M.D.; Hauser, B.S.; Bennett, J.E.; Henderson, E.S.: Protected environments and prophylactic antibiotics. *The new England Journal of Medicine. 288: 477, 1973.*
- 16.- Middleman, L.E.; Watanabe, A.; Kaiser, H.; Bodey, G.P. Antibiotic combination for infections in neutropenic patients. *Cancer. 30:573, 1972.*
- 17.- Middleman, E.L.; Watanabe, A.; Kaiser, H.; Bodey, G. P.: Antibiotic combinations for infections in neutropenic patients. *Cancer. 30: 573, 1974.*
- 18.- Mirsky, S.H.; Cutter, J.: Fungal infections in acute leukemia *Cancer. 30:348, 1972.*
- 19.- Nathan, G.D.; Oski, A.F.: *The Leukemias and Reticuloendothelioses.* Hematology of infancy and Childhood. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London & Toronto. 665-730, 1974.
- 20.- Pérez Amador, N.: Cuadro Clínico y Manejo de Leucemia Aguda Linfoblástica. Hospital del Niño I.M.A.N. Tesis Profesional México, D. F. 1975.

- 21.- Pinkel, D.; Five-year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. JAMA. 216:648, 1971.
- 22.- Pinkel, D.; Hernández, K.; Borella, L.; Holton, Ch.: Drug - dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. Cancer. 27:247, 1971.
- 23.- Pochedly, C.: Leukemia in Nervous System. The child with leukemia Thomas Books, Publisher. Illinois. 61-96, 1973.
- 24.- Pochedly, C.: Infections. The Child with leukemia. Thomas Books, Publisher. Illinois. 132, 1973.
- 25.- Ramos Galván, R.; Luna-Jaspe, H. APENDICE-Desnutrición en el Niño. Impresiones Modernas, S.A. México, D. F. 5 98-603,1973.
- 26.- Rhones, J.A.; Simones, V.J.; Hustu, O.: A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. Cancer 29:381, 1972.
- 27.- Rhonea, J.A.; Simones, V.J.; Pinkel, D.: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. BLOOD. 37:272, 1971.
- 28.- Rodríguez, V.; Burgess, M.; Bodey, G.P.: Management of fever - of unknown origin in patients with neoplasms and neutropenia. Cancer 32:1007, 1973.
- 29.- Sanders, E.V.; Joseph, E.J.; Taggart, J.P.; Adverse reactions to cephalotin and cephalirin. The New England Journal of Medicine. 290:424, 1974.
- 30.- Schabel, M.F.: Cellular Kinetics and Implication in Cancer Chemotherapy. Neoplasia in Childhood. Year Book Medical Publishers. Chicago. 61-78, 1967.
- 31.- Sickles, E.A.; Young, V.M.; Greene, W.H.; Wiernik, P.: Annals of Internal Medicine. 79: 528, 1973.
- 32.- Simones, J.: Acute Lymphocytic Leukemia in Childhood. Seminars in Hematology. 11:25, 1974.

- 33.- Silva Sosa, M.; Sedas, M.T.: Leucemia Aguda en el Niño. Bol. Méd. Hosp. Infant. México. 28:381, 1971.
- 34.- Silva Sosa, M.; Sedas, M.T.: Leucemia Aguda en el Niño. Cuadro comparativo entre linfoblásticas y mieloblásticas. Bol. Méd. Hosp. Inf. México. 28:393, 1971.
- 35.- Silva Sosa, M.; Sedas, M.T.: Leucemia Aguda en el Niño. Cuadro clínico en 2 períodos de tiempo. Bol. Méd. Hosp. Inf. México. 28:401, 1971.
- 36.- Simones, J., Hustu, H.O.: Total Therapy of Childhood acute lymphocytic leukemia. Study VII. 1973.
- 37.- Stein, R.: The white blood cell count in fevers of unknown origin. Amer. J. Dis. Child. 124:60, 1972.
- 38.- Smith, C.: Tratamiento de la Leucemia. Hematología Pediátrica. Editorial Salvat. Barcelona. 528-555, 1973.
- 39.- Spiers, A.S.; Tattersall, H.G.: Indications for systemic antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. British Medical Journal. 4:440, 1974.
- 40.- Stephen, L.G.; Fernbach, J.D.; Vietti, J.T.; Sullivan, P.M.; Haggard, E.M.; Berry, H.D., Komp, D.: Factors Influencing Survival in Pediatric Acute Leukemia. Cancer 32:1542, 1973.
- 41.- Sullivan, M.P.: Complications in the treatment of Acute Leukemia. Neoplasia in Childhood. Year Book Medical Publishers. Chicago. 259, 1967.
- 42.- Wintrobe, M.M. LEUCEMIA. Hematología. Editorial Interamericana. Argentina. 724-830, 1973.

Impresiones

arios al Instante, s.a. de c.v.

REP. DE COLOMBIA No. 6, 1er. PISO

(CASI ESQ. CON BRASIL)

MEXICO I, D. F.

526 04-72

529-11-19