

11237
79
2 ej.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Instituto Mexicano del Seguro Social

LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO "EXPERIENCIA EN
EL CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE"

TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DR. ARTURO LEAL VALDES



Prof. Titular del Curso: DR. JESUS MARGAS ZEPEDA
Coordinador de Tesis: DR. MANUEL GARCIA DELGADILLO

I. M. S. S.

Ciudad Obregón, Sonora

Enero 1990

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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

<u>DESCRIPCION</u>	<u>PAGINA</u>
INTRODUCCION.....	2
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	4
OBJETIVOS.....	8
HIPOTESIS.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS.....	16
CONCLUSIONES.....	21
DISCUSION.....	23
A N E X O S.	
BIBLIOGRAFIA.	

I N T R O D U C C I O N

I N T R O D U C C I O N

Son cuatro motivos principales por los que me decidí a --- estudiar las leucemias en el niño durante mi estancia por el servicio de pediatría del Centro Médico Nacional del Noroeste.

El primero de ellos como respuesta a la invitación que me hiciera el Dr. Manuel García Delgadillo Pediatra Hematólogo - responsable del Servicio de Hematología Pediátrica del Departamento de Pediatría Médica del recién creado Centro Médico -- Nacional del Noroeste, para que trabajáramos juntos.

Los otros dos motivos se basan en dos trabajos previos salidos de este mismo hospital en los últimos cinco años; uno - de ellos el titulado Registro Regional de tumores Malignos -- para el sur de Sonora publicado en la Revista Médica del IMSS en 1985 por el actual Jefe del Servicio de Oncología ----- (Rodríguez Perales y colaboradores), en el que las leucemias y los linfomas ocuparon el 4to. lugar en la Patología de la - población general y el tercer motivo es la publicación en --- 1987 de la tesis recepcional que la Dra. Rendón en la que --- hace una revisión de la incidencia de leucemia en pediatría y su relación con plaguicidas en el Valle de Guaymas Yaqui y -- Mayo, una cuarta razón es que actualmente Ciudad Obregón reci^ebe pacientes de los estados de Sonora, Baja California Norte y Sur, así como Sinaloa con padecimientos mieloproliferativos y en un estudio hecho por el Dr. Jorge Herrera Silva responsa^{ble} del Servicio de Oncología Pediátrica y presentado en las Jornadas Conmemorativas del 35 Aniversario del Instituto --- Mexicano del Seguro Social en Sonora en octubre de 1989 repor^{tó} que las leucemias y los linfomas seguían encabezando la -- lista de padecimientos oncológicos del Departamento de Pedia^{tría} del Centro Médico Nacional del Noroeste desde febrero de 1989 a octubre de 1989.

ANTECEDENTES

CIENTIFICOS

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En E.U.A. el Cáncer en niños se disputa el primer lugar con los accidentes como causa de mortalidad (1,2,3,4,5.). En ---- México y particularmente en el Estado de Sonora a partir de -- 1977, el cáncer aparece entre las primeras causas de muerte -- (6,7). En 1986 la Leucemia ocupaba el primer lugar en la inci-dencia de cáncer en niños menores de 15 años en los E.U.A. (8). En los últimos años el pronóstico del niño con Leucemia Linfoblástica aguda a mejorado con la poliquimioterapia. Más del -- 90% de estos pacientes logran remisión completa y posteriormen-te con el empleo de la profilaxis de la leucemia meníngea y -- quimioterapia de mantenimiento se calcula que 55% a 60% de los pacientes estarán vivos a 5 años sin evidencia de recaídas y - muchos de estos con alta posibilidad de estar curados (9,10).

La Leucemia aguda es una enfermedad maligna rápidamente pro-gresiva del tejido hematopoyético que se caracteriza por una - proliferación exagerada de un número de leucocitos inmaduros y anormales en la médula ósea que se reflejan en la sangre perife-rérica e infiltración a diversos órganos y tejidos que sin tra-tamiento es inexorablemente fatal en 90% de los casos en un -- período de 3-6 meses. Hay disminución en la producción normal de eritrocitos, granulocitos y plaquetas y las complicaciones más importantes de la enfermedad son anemia- infección y ---- hemorragia (11,12,13).

Hipócrates, fué el primero en describir la Leucemia y no -- fué hasta 1845 en que se refiere por Bennet y Virchow que los leucocitos son las células afectadas y en forma independiente reconocen a la Leucemia como una enfermedad. En 1870 Neumann --

describió los mieloblastos y a partir de entonces fue posible reconocer muchos casos de tipo mielógeno. Diguglielmo describió la Eritroleucemia en 1920 (9,14).

Entre 1920 y 1930 se definió el punto máximo de frecuencia en la incidencia de las Leucemias (de tres a cinco años de edad), en países como Gran Bretaña, E.U.A. y al mismo tiempo se asoció esto a la modernización, fenómeno que no se produce aun en África y países en desarrollo. (2,15).

En la década de los cuarenta, se descubre que los compuestos antifólicos antagonistas de las Purinas y los corticosteroides producen remisiones. Farber y asociados utilizaron el metabolito del Acido Fólico, la aminopterina y posteriormente en 1952 se usó la Mercaptopurina que producían remisiones parciales del padecimiento (9,16).

En 1973 se propone una clasificación a base de marcadores de superficie, y desde 1976 el grupo FAB se reúne para afinar los detalles de la clasificación morfológica. (17).

Actualmente los métodos para clasificar incluyen: morfología óptica (FAB), citóquímica, Microscopía electrónica, Marcadores inmunológicos, Bioquímica, Citogenética. (18).

Las técnicas citogenéticas tendrán una influencia definitiva en la selección y combinación de los fármacos quimioterapéuticos ya que la mayoría de los pacientes con Leucemias están asociados a desórdenes cromosómicos. En 1987 se afirma que las Leucemias agudas son desórdenes genéticos de las células hematopoyéticas y su tratamiento en poliquimioterapia en base a estudios genéticos tendrá un pronóstico mejor. (19).

Clasicamente la etiologia de las Leucemias son debidas a -- varios factores de riesgo entre los que destacan: factores --- demográficos, exposiciones ambientales, genéticos y/o familia- res. Algunos no han sido demostrados firmemente como: infeccio- nes virales en utero, precipitación radiactiva de pruebas nu-- cleares, exposición a campo electromagnético, hidrocarburos y productos del petroleo y exposición a pesticidas y herbicidas.(2

En el C.M.N.O. la clasificación de la FAB sigue siendo la primeramente usada, apoyados en ocasiones con tinciones especia- les. El Síndrome anemico, Purpurico hemorragico, infiltrativo, febril y/o infeccioso generalmente estan presentes, de acuerdo a una ruta crítica previamente trazada y de acuerdo a su riesgo se inicia el manejo que para fines prácticos abarca una fase - de inducción, profilaxis al SNC, consolidación y mantenimiento. En un futuro próximo y como se ha mencionado ampliamente en -- los últimos años el transplante de médula ósea tambien formará parte del manejo rutinario de la Leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica. (18,20).

O B J E T I V O S

O B J E T I V O S

Determinar el número de casos de Leucemia Aguda en la edad pediátrica en el Centro Médico Nacional del Noroeste de enero de 1988 a octubre de 1989.

Determinar la incidencia por edad, sexo, nivel socio-económico, antecedentes de exposición a sustancias --- mielotóxicas (fumigantes, pesticidas, herbicidas).

Determinar los signos y síntomas más frecuentes presentados por los pacientes.

Determinar hallazgos de laboratorio y gabinete de los pacientes estudiados.

Determinar los factores de riesgo y morbimortalidad.

Determinar la respuesta al tratamiento hasta la fecha (octubre de 1989).

Analizar las complicaciones del padecimiento.

Correlacionar los tipos morfológicos de la FAB con la morbimortalidad.

Analizar las causas de mortalidad.

HIPOTESIS

H I P O T E S I S

La Leucemia Aguda es más frecuente de lo que normalmente se piensa que existe en nuestro medio.

La edad de presentación más frecuente es entre tres y cinco años.

El sexo más afectado es el varón.

La población expuesta a agentes mielotóxicos es más afectada por Leucemia Aguda.

Los signos y síntomas más frecuentes son los que se presentan como síndrome púrpúrico-hemorrágico, anémico, febril, infiltrativo y doloroso.

La mayoría tiene alteraciones en los niveles de hemoglobina, leucocitos y plaquetas.

En cuanto a estudios radiológicos se encuentran alteraciones en un tercio de los casos.

En cuanto a la médula ósea la mayoría corresponde a Leucemia Linfoblástica Aguda, en segundo lugar a Leucemia Linfoblástica no Aguda y en tercer lugar a Leucemia Granulocítica Crónica.

Hay una correlación directa entre grupo de "alto riesgo" y mayor morbimortalidad y biseversa con "bajo riesgo"

Con tratamiento adecuado actualmente la sobrevida es más del 80%.

Las complicaciones más importantes son las infecciones y las hemorragias.

La LLA tiene menos morbimortalidad.

Son causas de mortalidad: hemorragia, infecciones toxicidad - por medicamentos y agresividad del padecimiento.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

M A T E R I A L Y M E T O D O S

MATERIAL: Se revisaron todos los expedientes clínicos concentrados en el archivo de Hematología Pediátrica, Hematología --- General, estacionales de campo y defunciones del archivo general del CMN NO, con el fin de hacer un estudio epidemiológico y de seguimiento del lo. de enero de 1988 al 31 de octubre de 1989.

METODOS:

I) Las Leucemias agudas se clasificaron de acuerdo al criterio morfológico del grupo FAB. (17).

II) Sobre las Leucemias agudas se determinaron:

1. Frecuencia por edades.
2. Frecuencia por edad y sexo.
3. Frecuencia por sexo.
4. Manifestaciones clínicas más frecuentes.
5. Biometría hemática y cuenta de plaquetas al Dx.
6. Distribución de los pacientes de acuerdo al riesgo.
7. Resultados de estudios radiológicos.
8. Mortalidad de acuerdo al riesgo.
9. Mortalidad por causas.
10. Mortalidad por edades.
11. Mortalidad por sexo.
12. Estado en que se encuentran los pacientes octubre 1989.

Criterios de inclusión.- Pacientes pediátricos con diagnóstico de: LEUCEMIA AGUDA, vistos en el Servicio de Hematología y --- Hematología Pediátrica de enero de 1988 al 31 de octubre de -- 1989. (El servicio de Hematología Pediátrica se inició en ---- marzo de 1988).

Criterios de exclusión.- Pacientes que no tengan bien documentado el diagnóstico de Leucemia Aguda, todos aquellos pacientes vistos antes de 1988, aquellos que no cuenten con los estudios clínicos, de laboratorio de inicio y que no sean vistos por el servicio de Hematología Pediátrica.

Suspensión y término.- El estudio es retrospectivo y prospectivo, transversal, se inicia el 1o. de enero de 1988 (retrospectivamente) y en el mes de junio se presenta en forma preliminar en sesión general de hospital para darlo por terminado el 31 de octubre de 1989.

Análisis estadístico.- 1) Determinación estadística de la ---- muestra: Todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión de - enero de 1988 a octubre de 1989, se determinan variables y gráficas.

RESULTADOS

R E S U L T A D O S

Se encontraron 23 pacientes con diagnóstico de Leucemia --- Aguda de los cuales 19 casos fueron calificados como Leucemia Linfoblástica Aguda y solo cuatro casos determinados como --- Leucemia Aguda no Linfoblástica. De acuerdo a la clasifica--- ción de la FAB (Grupo Franco- Americano- Británico) de las Leu^ucemias Agudas Linfoblásticas 14 casos correspondieron a LLA -- tipo L 1 de la FAB, cuatro casos se catalogaron como LLA L2 de la FAB y sólo un caso se catalogó como LLA L3 de la FAB. De la Leucemia Aguda no Linfoblástica tres se catalogaron como M 2 - y una como M3 de la FAB.

Del total de pacientes 15 casos correspondieron a pacientes entre 2 y 10 años de edad, sólo se presentaron 2 casos entre - las edades entre 0 y 2 años y seis pacientes fueron mayores de 10 años.

Respecto al sexo 10 (43.4%) correspondieron al sexo masculi^uno y 13 (56.6%) fueron del sexo femenino.

Las manifestaciones clínicas más sobresalientes en los 23 -
pacientes con Leucemia Aguda fueron las siguientes:

SIGNO - SINTOMA	No. DE CASOS	PORCENTAJE
1. P a l i d e z.	20	86.9%
2. F l e b r e.	20	86.9%
3. Adenopatias	15	65.2%
4. Hepatomegalia	19	86.3%
5. Astenia, Adinamia	12	54.5%
6. Petequias y Equimosis	11	47.8%
7. Infección agregada	10	45.4%
8. Dolor Oseo/Articular	9	40.9%
9. Pérdida de peso	9	40.9%
10. Esplenomegalia	14	60.8%

Prácticamente el 100% de los pacientes fueron de nivel ---
socioeconómico bajo y con relación directa o indirecta con sus-
tancias mielotóxicas.

DATOS DE LABORATORIO ENCONTRADOS EN LOS
PACIENTES ESTUDIADOS CON LEUCEMIA AGUDA

Hemoglobina:	<u>CASOS</u>
Menor - 7.....	17
7-10 gr.....	5
+10gr.....	<u>1</u>
Leucocitos:	
Menor 10,000.....	9
10,000-50,000.....	9
50,000-100,000.....	1
+ 100,000.....	<u>4</u>
Plaquetas:	
Menor 100,000.....	17
100,000-150,000.....	1
+ 150,000.....	1
No determinadas.....	<u>4</u>

INFILTRACION A ORGANOS

	CASOS	%
RIÑON.....	3	13
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL..	1	4.3

ANALISIS DE LA MORTALIDAD

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	7	30.4
LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA	3	13
TOTAL:	10	43.4

ANALISIS DE LA MORTALIDAD POR RIESGO

ALTO RIESGO.....	7
RIESGO HABITUAL.....	3

CAUSAS DE MORTALIDAD

INFECCION.....	5
SANGRADO.....	5

* TOMANDESE EN CUENTA LA CAUSA PRINCIPAL
DE ACUERDO AL CERTIFICADO DE DEFUNCION.

CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

-El Diagnóstico definitivo de Leucemia Aguda se estableció por médula ósea, predominando la Leucemia Linfoblástica Aguda tal como lo refiere la literatura. (LLA L1 FAB).

-Casi el 100% tuvieron anemia por debajo de 10 al ingreso y en un alto porcentaje la anemia fue severa, por lo que los pacientes anémicos deben de estudiarse a fondo.

-La mayoría de los casos se situaron en edades entre 2 y 10 años, predominando entre 2 a 5 años de edad tal como es -- referido en los países desarrollados.

-Fueron 10 varones y 13 mujeres, predominando el sexo femenino tal como lo refiere la Organización Mundial de la Salud.

-Las principales manifestaciones clínicas estuvieron dadas síndromes anémicos infeccioso, infiltrativo, purpúrico-hemorrágico y fueron encabezados por palidez, fiebre y adenopatías.

-Respecto a la mortalidad esta estuvo en relación al riesgo alto de los pacientes.

-También es importante hacer notar que las dos causas de muerte directa en los pacientes fueron infecciosas y sangrados. Las primeras son en nuestro medio más frecuentes que en los países desarrollados.

-Respecto a los sangrados y dado que el servicio de Hematología Pediátrica es de reciente creación y hasta hace unos meses no contaba con enfermeras especialistas en Hemato-Oncología es posible que al inicio el personal no estuviese relacionado con los quimioterápicos y por otro lado situación actual de los bancos de sangre (difícil obtención de plasma fresco - etc) que hayan contribuido en forma importante para que estos se presentaran.

DISCUSSION

D I S C U S I O N

-Es importante conocer la frecuencia de la Leucemia Aguda - en el niño dado que se estima que las leucemias ocupan una de las primeras causas de mortalidad en el medio.

-Existe controversia en que el uso de agroquímicos sea responsable en forma directa de este padecimiento. Así mismo la industrialización de productos alimenticios, radiaciones, ---utilización de hidrocarburos derivados del petróleo. En ---E.U.A. se notó en la zona norte del oeste medio que los índices de Leucemia Linfoblástica Aguda fueron 28% más elevados - que en otras partes del país. Lo anterior se refiere relacionado al aumento de la exposición a pesticidas y hervicidas.2)

-Se sugiere en base a lo anteriormente expuesto que los --padres de familia eviten el uso indiscriminado de agentes ---químicos como los insecticidas, pesticidas, hervicidas, así - como también el uso de alimentos enlatados o productos alimenticios sintéticos o naturales con conservadores tóxicos.

El médico debe de conocer el problema, se haga promoción de la salud y se llegue a un diagnóstico oportuno (estudio de pacientes con anemia, hepatoesplenomegalia, sangrado), y se - envíe en forma oportuna a tercer nivel.

-Es importante señalar que el problema de que en ocasiones no se tengan todos los quimioterapicos disponibles, se ha venido resolviendo en el Noroeste, por la ventaja de estar cerca de la frontera con los Estados Unidos de América.

A N E X O S

LEUCEMIA AGUDA EN EL NINO.
EXPERIENCIA EN EL CMN NO .
ENE 1988 a Octubre de 1989 .

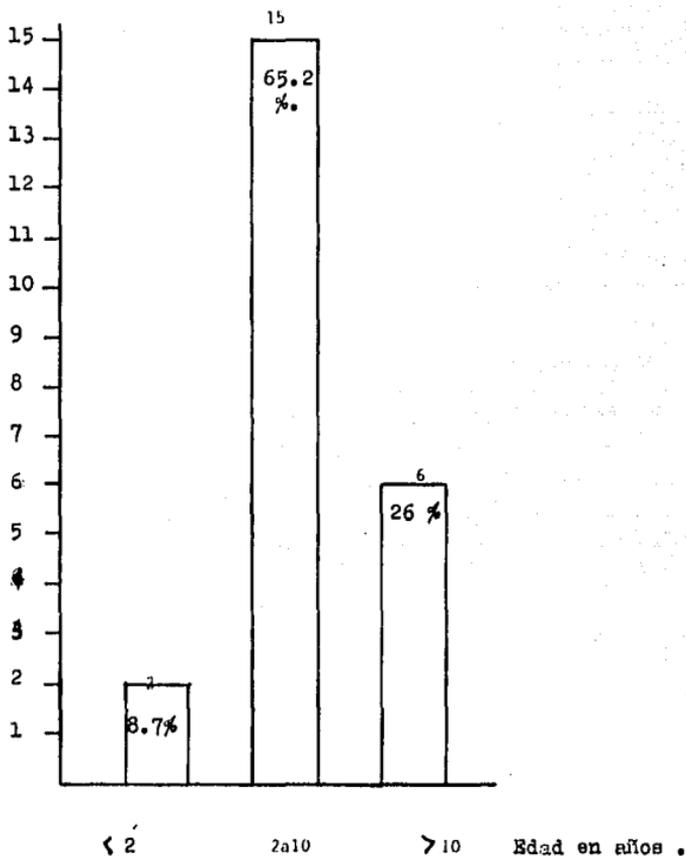
LEUCEMIA Y SEXO :



TOTAL : 23 PACIENTES (100%)

FUENTE : ARCHIVOS CLINICOS DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA PEDIATRICA DEL CMNN .

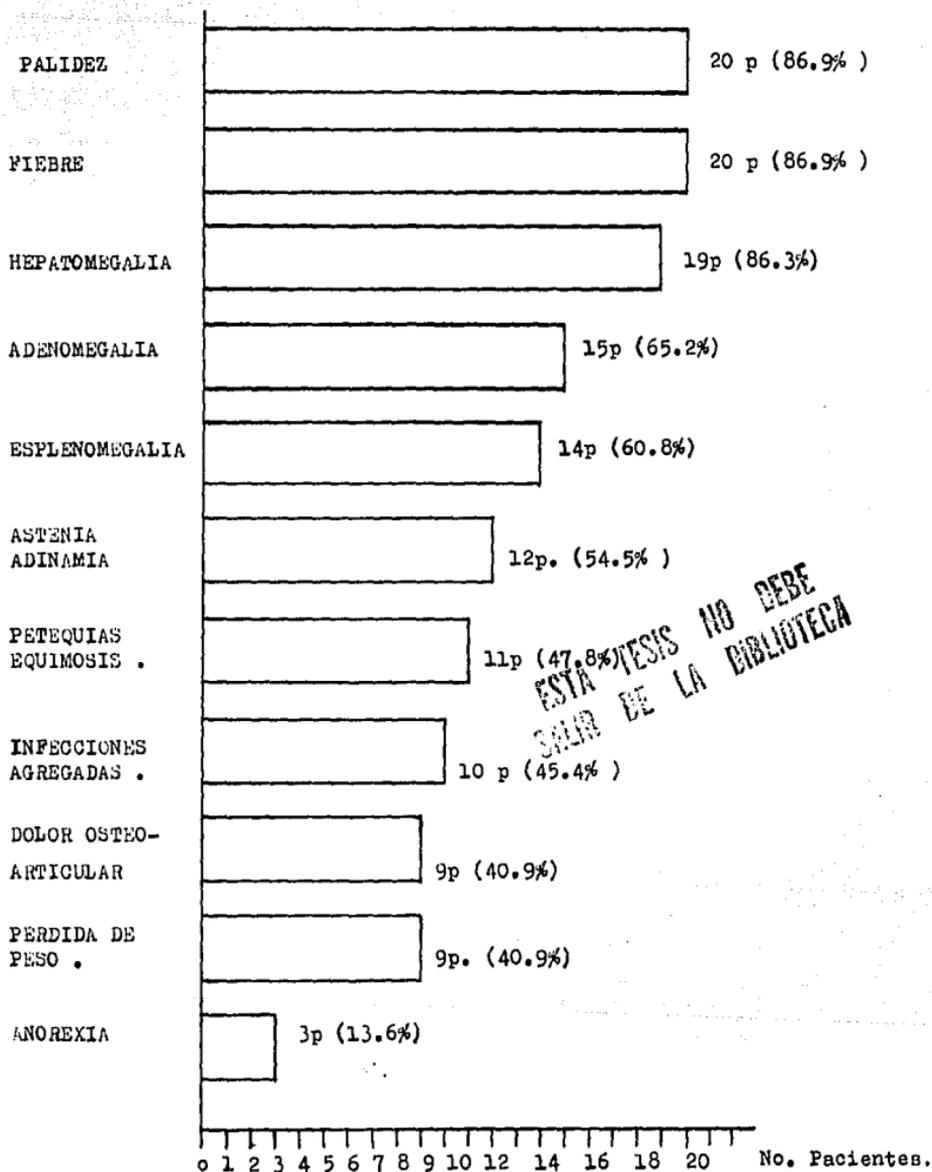
LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO .
 EXPERIENCIA EN EL CMN NO .
 Ene 1988 a Octubre de 1989.



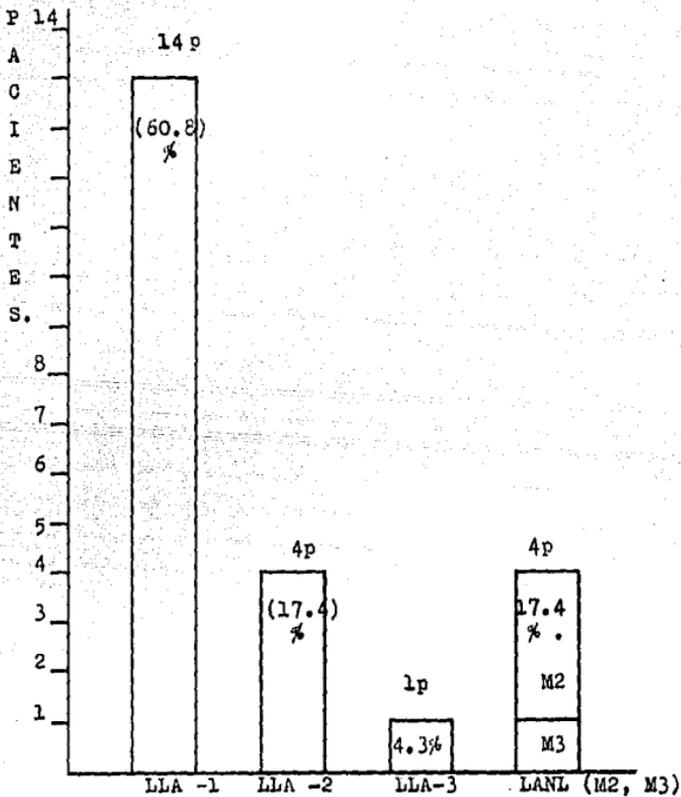
FRECUENCIA POR EDADES .
 Total de pacientes : 23 .

Fuente : Archivos clinicos del servicio de Hematologia
 Pediátrica . CMN NO . Cd. Obregón , SON .

LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO . (MANIFESTACIONES CLINICAS MAS FRECUENTES)



LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO .



TIPOS DE LEUCEMIA AGUDA .

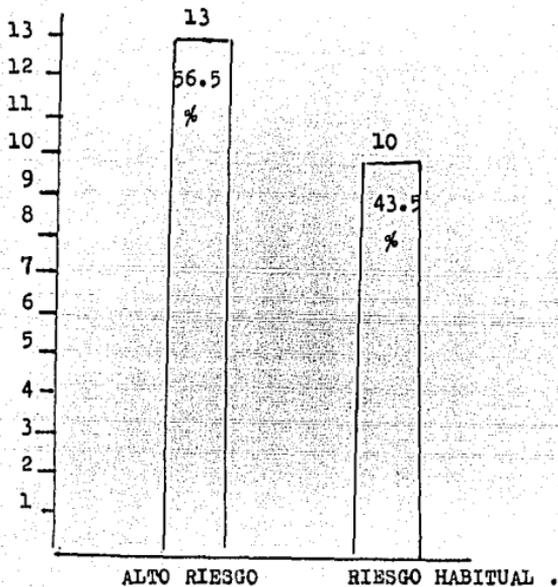
LLA , LANL .

HEMATOLOGIA PEDIATRICA .

GMN NO .

DE ENE DE 1988 A OCTUBRE DE 1989 .

LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO .
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL RIESGO :
23 PACIENTES .
(ENE de 1988 a Octubre de 1989 .)



NOTA :

EL RIESGO SE CONSIDERO ALTO O HABITUAL DE ACUERDO A LA EDAD , CUENTA LEUCOCITARIA INICIAL $\times \text{mm}^3$, CITOMORFOLOGIA . LAS LEUCEMIAS AGUDAS NO LINFOBLASTICAS LAS CONSIDERAMOS ALTO RIESGO . (INCLUIMOS INFILTRACION A ORGANOS) VER ANEXO SIGUIENTE .

PRONOSTICO DEL NINO CON LEUCEMIA AGUDA.

I. EDAD	PUNTOS
2 a 10 años.....	0
más de 10 años.....	1
menos de 2 años.....	2
II. CUENTA LEUCOCITARIA INICIAL Xmm ³	
menos de 25,000.....	0
de 25,000 a 50,000.....	1
50,000 a 100,000.....	2
más de 100,000.....	3
III. CITOMORFOLOGIA	
L1.....	0
L2.....	1
L3.....	2
IV. INFILTRACION	
sin infiltración.....	0
Hepato/esplenomegalia de 5 a 10 - centímetros.....	1
de más de 10 cms.	2
adenomegalia en dos o más regiones mayor de 3 cms.....	1
nefromegalia.....	2
infiltración S.N.C.....	3
" testicular.....	3
" mediastino o timo	3

RIESGO NORMAL: HASTA 3 PUNTOS.

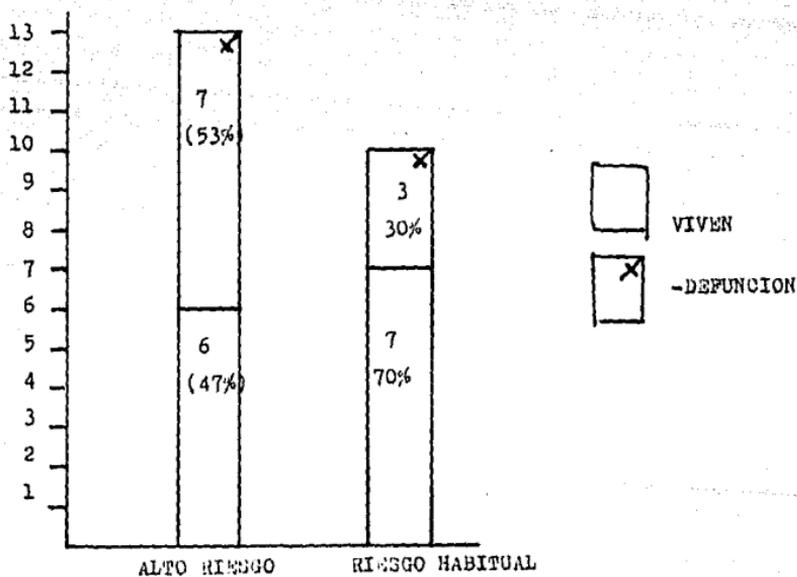
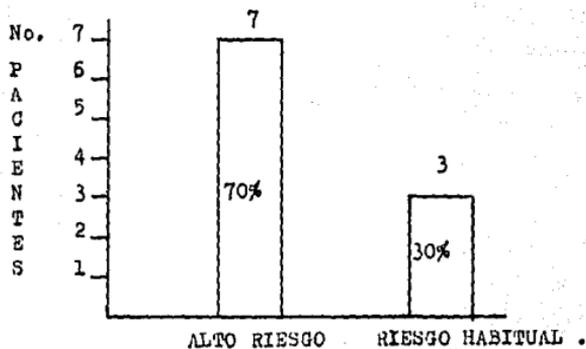
RIESGO ALTO: MAS DE 3 PUNTOS.

Se dejará para valoración posterior:

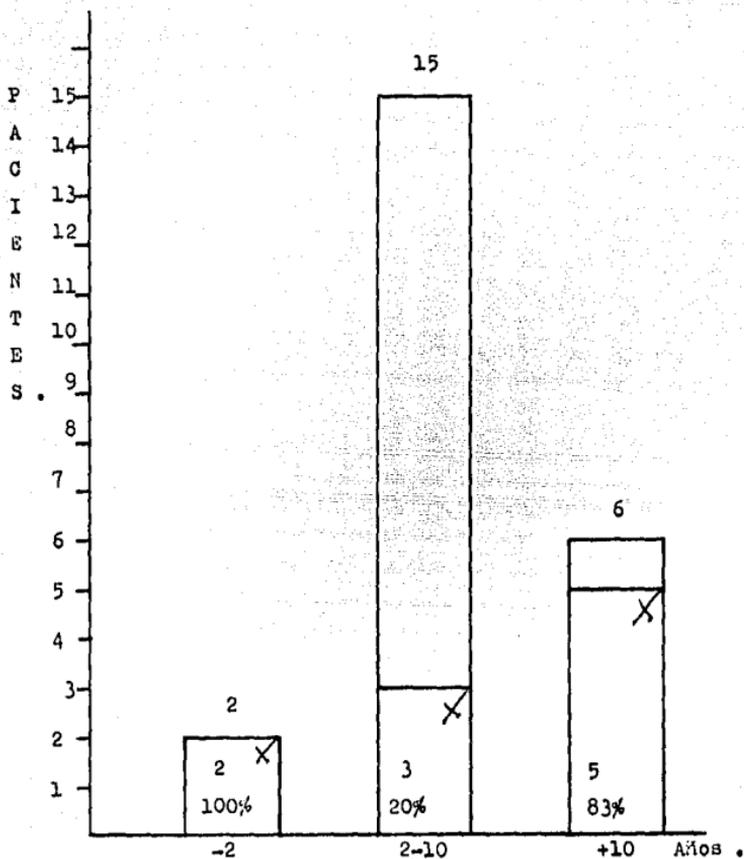
- a) número de blastos inicial.
- b) tipo inmunológico de blastos.
- c) infiltración a otros organos.

LEUCEMIA AGUDA.

MORTALIDAD : DE ACUERDO AL RIESGO .



LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO .



MORTALIDAD EN RELACION A LA EDAD .

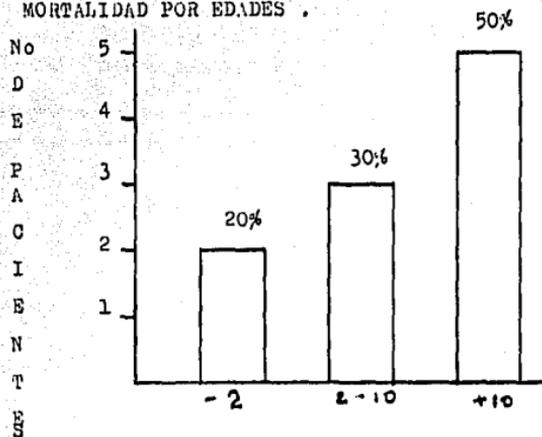
TOTAL: 10 pacientes (43.4%)

GMNN- HEMATOLOGIA PEDIATRICA .

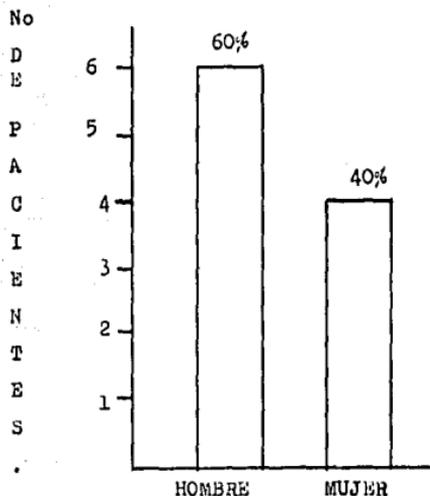
DE ENERO DE 1988A OCTUBRE DE 1989 .

LEUCEMIA AGUDA EN NIÑOS .

MORTALIDAD POR EDADES .



MORTALIDAD POR SEXO :



HOMBRES: 6/10 (60%)

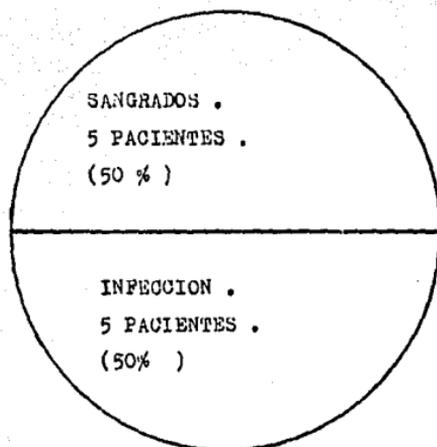
MUJERES 4/13 (30.75%)

C.M.N. NO

HEMATOLOGIA PEDIATRICA

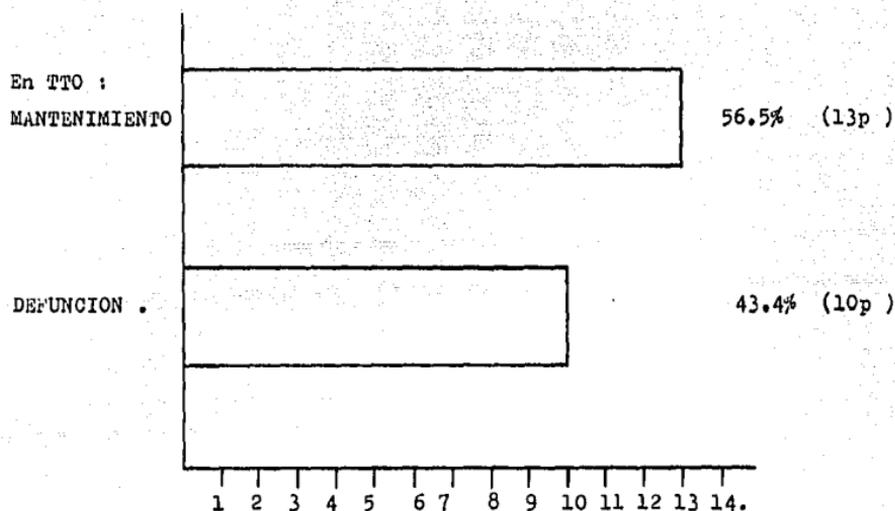
LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO .

MORTALIDAD Por Causa .



TOTAL DE PACIENTES : 10 (43.4 %)
CMN NO HEMATOPEDIATRIA .

LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO .



ESTADO EN QUE SE ENCUENTRAN LOS PACIENTES CONL.A.

(LEUCEMIA AGUDA) Oct-1989 .

CMN NO .

HEMATOLGGIA PEDIATRICA .

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

Ackerman and Regato's: Cancer, diagnosis, Treatment and prognosis. 6ta. ED., The C.V. Mosby CO., St. Louis 1985.

Neglia, J.P. y cols.: epidemiología de las Leucemias. The Pediatr Clín North Am.35: 727-746, 1988.

Loredo. A.A.: Neoplasias malignas más comunes en --- Pediatría. En: Medicina Interna Pediátrica. 1ra. ed. Nueva Editorial- Interamericana, México, 1985, pp. 391-478.

Behrman R.E.: Neoplasias en el niño. En: Nelson, --- Textbook of Pediatrics. 12 a ED. W.B. Saunders Co. --- 1985. p, 1303.

Young T.L.; Miller R.W.: Third Natinal Cancer suvey. J. Pediatr. 86: 254, 1975.

De la Loza, S.A.; Arriaga, F.L.: Variaciones trascen den- Rev. Mex. Ped.: 19, 13, 1977.

Rodríguez P.J.; Piña M.G. y Fernández G.D.: Registro Regional de Tumores Malignos para el Sur de Sonora. -- Rev. Med. IMSS. 23: 393, 1985.

De Silverg E, Lubera J.: Cancer Stadistics. 1986. - Cancer. 36: 9-25, 1986.

Herrera, P. y Cols: Leucemia Linfoblástica Aguda. Experiencia del Centro Médico del Nor este IMSS, -- México. Oncología, 2: 3-9, 1987.

Van, J. y Cols.: Treatment Intensity and outcome for children with acute Lymphocytic Leukemia of -- standard risk. Cancer. 63: 1466-1471, 1989.

Santoro A., Bonadonna. : Leucemias Agudas. En: Oncología Médica ED., Nueva Editorial Interamericana, México, 1985, pp. 721-744.

Rivera L.R.: Martínez G.G. y Borrego, R.R.: Leucemia Aguda Linfoblástica tipo L1 en Pediatría. --- Rev Invest Clin (México), 36: 23, 1984.

Blarkson B.: The chronic Leukemias. En: Cecil -- Textbook of Medicine 18a. ED. W.B. Saunders Co. -- Philadelphia, 1988 pp. 988-998.

Rendón. B.D.: Incidencia de Leucemia en Pediatría por sexo, edad, tipo, medio-socioeconómico, mortalidad y su relación con plaguicidas en los valles de Guaymas, Yaqui, y Mayo. Tesis de Postgrado. 1987.

De Levine A.S.: Cancer in the young. Year Book -- Medical, 1982.

Lares A.I. y Cols.: Farmacocinética del metrotexate en niños con Leucemia Aguda Linfoblástica. Bol. Med. Hosp. Infantil de México, 45: 671-679, 1988.

Clasificación de Leucemias. Cancer 57: 1046-1051, 1986. The French- American- British.

Lukens. J.N.: Acute Leukemia in Childhood. -- En Conn's Therapy 1989, pp. 357-361.

Pinkel. D.: Curing Children of Leukemia. --- Cancer 59; 1683-1691, 1987.

Buckley J.D. y Cols. Improvement in Outcome For Children with Acute Nonlymphocytic Leukemia Cancer 63; 1457-1465, 1989.

Vejar A.A. Presencia de Plaguicidas en zonas costeras del sur de Sonora. Tesis recepcional. Químico. ITSON, 1986.