

11227  
56

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

CENTRO HOSPITALARIO " 20 DE NOVIEMBRE " ISSSTE



## QUIMIOTERAPIA MULTIPLE EN LEUCEMIA AGUDA EN ADULTOS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A  
DR. JORGE T. CHAVEZ PAGOLA  
MEXICO, D. F.

2002



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA

TESIS: QUIMIOTERAPIA MULTIPLE EN LEUCEMIA AGUDA EN ADULTOS.

DR. RAFAEL SANCHEZ CABRERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. MANUEL LOPEZ HERNANDEZ

DIRECTOR DE TESIS

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.

1981

Vo. Bo.

C. Jefe de Enseñanza

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Dr. Manuel López Hernández.  
Dra. Elvira Trueba Christi.  
Dr. M. Angel Guillen González.  
Ing. Químico. Margarita Lezama Cohen.

Mi agradecimiento por su valiosa y desinteresada cooperación; para mi de gran valor. Bajo su guía fué posible la elaboración de esta tesis.

A mi esposa

Con mi inmenso cariño, por su ayuda y comprensión que alentaron este trabajo.

A mis padres y hermanos

Mi gratitud por su apoyo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

- La Leucemia aguda es una alteración neoplásica caracterizada por:
- a) Infiltración de la médula ósea por leucocitos inmaduros, fundamentalmente blastos.
  - b) Disminución de las células sanguíneas y mieloides normales, con las consecuencias clínicas propias de la pancitopenia.
  - c) Evolución rápidamente fatal, en ausencia de quimioterapia.

Hasta ahora solo la administración de drogas antineoplásicas ha mostrado efectividad, y resultados terapéuticos reproducibles, en el control de la enfermedad y la sobrevida de los pacientes.

Esta forma de tratamiento se inició en 1949, con el empleo de antagonistas del ácido fólico. Desde entonces, el número de agentes antineoplásicos, con diferentes mecanismos de acción, aumentó enormemente.

A pesar de múltiples estudios, la etiología y patogénesis de la leucemia no están totalmente aclarados; esto indica que, substancialmente el tratamiento de la enfermedad es empírico.

Además de las abundantes drogas antineoplásicas ahora disponibles el avance fundamental en el tratamiento está representado por el enfoque estratégico que surgió en los últimos 15 años. Esta política es:

- 1) Empleo simultáneo de antineoplásicos con diferentes mecanismos de acción.
- 2) Inducción de la remisión inicial, que prolonga la sobrevida.
- 3) Eliminación de células malignas del sistema nervioso central, con tratamiento local, por este sitio inaccesible a la quimioterapia sistémica.
- 4) Administración de tratamientos agresivos, después de conseguida la remisión parcial.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

( 2 )

Este nuevo punto de vista terapéutico, implica el uso de número -  
sas medidas de apoyo, ( aislamiento estricto, antibióticos de diferen  
tes espectros, de transfusiones de componentes sanguíneos específicos)  
sin los cuáles el paciente no puede resistir los efectos colaterales  
de la quimioterapia.

En el Centro Hospitalario "20 de Noviembre", se atienden número -  
sos casos de leucemia aguda. Anualmente 15 a 20 pacientes adultos de  
mandan atención por este motivo.

El propósito de este estudio es conocer, en la población de nues-  
tro hospital, las alteraciones clínicas, hemáticas y mieloides de los  
pacientes adultos con leucemia aguda, y la frecuencia de los diferen-  
tes tipos citológicos. Finalmente, es preciso saber si, con los tra -  
tamientos empleados, se obtienen resultados comparables a los informa  
dos en otras partes.

Dr. Manuel López Hernández.

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

Se efectuó estudio retrospectivo, en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, atendidos en el servicio de Hematología, de la división de Medicina Interna del Centro Hospitalario "20 de Noviembre", ISSSTE - durante el periodo comprendido de enero de 1977 a diciembre de 1980.

El diagnóstico de leucemia aguda se estableció cuando se encontró:

- 1) Más de 50% de blastos en médula ósea obtenida por aspiración.
- 2) Disminución de las células hematopoyéticas normales.

Solo se incluyeron enfermos con edad superior a 15 años y no se incluyeron aquellos pacientes que habían recibido quimioterapia fuera del hospital, antes de su estudio inicial y los pacientes que fallecieron - antes de completar la inducción de la remisión.

El total de enfermos estudiados fué de 34.

Se analizaron los siguientes datos:

- a) Edad y sexo.
- b) Manifestaciones clínicas iniciales, ( adenomegalias, hepatomegalia, y esplenomegalia.
- c) Datos hemáticos iniciales, ( hematocrito, leucocitos, linfocitos, - neutrofilos, blástos en sangre periférica, plaquetas, blástos en - médula ósea.
- d) La médula ósea fué obtenida por aspiración, los frotis se tiñieron con M. Giemsa. El tipo citológico se determino cuando 2 de 3 hematologos coincidieron con el diagnóstico. En algunos casos se practicaron tinciones de P.A.S. y peroxidasa.
- e) Infiltraciones a:

Sistema nervioso central.- mediante estudio de fondo de ojo y estudio citológico de líquido cefalorraquídeo, considerándose infiltración si había blastos en cualquier cantidad en el líquido cefalorraquídeo.

Mediastino.- Identificadas con estudio radiológico de tórax en posición posteroanterior y lateral.

Riñones.- Mediante pruebas de depuración de creatinina en orina de

24 horas, urografía excretora, considerándose infiltración si se encontraba nefromegalia con ó sin alteración de la depuración de creatinina.

Testículo.- Mediante inspección y palpación.

Huesos.-Mediante estudio radiológico de huesos largos, craneo, columna vertebral.

- f) Estado de función hepática inicial.- investigada con cuantificación de transaminasas, bilirrubinas, proteínas séricas, fosfatasa alcalina.
- g) Infecciones.- en cualquier estadio de la evolución del padecimiento con investigación clínica y cultivos de algunos casos.
- h).- Coagulación intravascular diseminada.- mediante cuantificación de plaquetas, mediciones de tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de protrombina, tiempo de trombina y fibrinogeno.

i) TRATAMIENTO:

Todos los enfermos recibieron el esquema terapéutico que consistió en inducción de la remisión, consolidación, profilaxis al sistema nervioso central, sosten de la remisión, así como transfusión de glóbulos rojos, plaquetas ó ambos, en relación a la anemia y trombocitopenia. Se usaron antibioticos dependiendo de la existencia ó no de infección.

El tratamiento antineoplásico fué con los siguientes protocolos:

I.- ( LA-2) PARA LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS E INDIFERENCIADAS.

INDUCCION DE LA REMISION:

- a) Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía oral. (4 semanas).
- b) Vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía endovenosa. (4 dosis).
- c) Adriamicina 30 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía endovenosa. 2 dosis. Semanas 2 y 4.

CONSOLIDACION:

- a) Citosin arabinosido (Ara-C) 90 mg/m<sup>2</sup>SC, cada 12 horas, vía subcutánea. ( por 5 días).
- b) Tioguanina 90 mg/m<sup>2</sup>SC cada 12 horas, vía oral. ( 5 días).

**PROFILAXIS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:**

1 a 2 semanas después de terminar la fase de consolidación.

- a) Metrotexate 12.5mg/m<sup>2</sup>SC intratecal 2 veces por semana. 5 dosis.
- b) Ara-C 30 mg/m<sup>2</sup>SC intratecal 2 veces por semana. 5 dosis.
- c) Radioterapia 2,400 Rads al encéfalo durante 2 a 3 semanas.

**SOSTEN DE LA REMISION:**

- a) Mercaptopurina 100 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía oral. (1 a 5 días).
- b) Metrotexate 10 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía oral 6 intramuscular. Días 1 a 5.
- c) Vincristina 2 mg/día intravenosa. Día 1.
- d) Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía oral. Días 1 a 5.

El tratamiento se continúa por espacio de 36 semanas y puede - suspenderse si se presenta remisión total.

**II.- (NLA-2) PARA LEUCEMIAS NO LINFOBLASTICAS:**

**INDUCCION DE LA REMISION:**

- a) Ara-C 60 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía endovenosa a goteo continuo. Días 1 a 5.
- b) Adriamicina 25 mg/m<sup>2</sup>SC por vía endovenosa. Días 1 y 2.
- c) 10 a 15 días después. Adriamicina 30 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía endovenosa, los días 1 y 2.
- d) Ara-C 80 mg/m<sup>2</sup>SC, vía endovenosa a goteo continuo. Días 1 a 5.  
De 10 a 15 días después:
- e) Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía endovenosa. Días 1 a 5.
- f) Adriamicina 35 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía endovenosa. Días 1 y 2.

**CONSOLIDACION:**

- a) Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>SC cada 12 horas, vía subcutánea. Días 1 a 5.
- b) Adriamicina 10 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía endovenosa. Días 1 a 5.
- c) 6-Mercaptopurina 90 mg/m<sup>2</sup>SC cada 12 horas, vía oral. Días 1 a 5.  
Este ciclo se repite 4 semanas, hasta totalizar 3 veces.

**SOSTEN DE LA REMISION:**

- a) Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>SC cada 12 horas, vía subcutánea. Días 1 a 5.
- b) Adriamicina 40 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía endovenosa. Días 1 y 2.  
30 días después:
- c) Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>SC cada 12 horas, vía subcutánea. Días 1 a 5.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

d) ciclofosfamida 1000 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía endovenosa. Día 1.

30 días después:

a) Ara-C igual.

b) metotrexate 15 mg/m<sup>2</sup>SC/día, vía oral ó intramuscular. Días 1 y 3.

j) RESULTADOS DEL TRATAMIENTO: los resultados terapéuticos se consideraron:

**NULOS.**- Si no se modificó favorablemente el estado clínico, sangre periférica y médula ósea.

**REMISION PARCIAL.**- Cuando desaparecieron los datos clínicos de ingreso, se normalizó la sangre periférica, pero se encontraron de 5 a 30% de blastos en médula ósea.

**REMISION COMPLETA.**- Si desaparecieron los datos clínicos de ingreso normalización de sangre periférica y menos de 5% de blastos en médula ósea.

k) TIEMPO DE REMISION:

Que se consideró contando a partir del inicio del manejo hasta la presentación de cualquier tipo de remisión.

l) TIEMPO DE SOBREVIDA:

Considerándose a partir del primer contacto con el paciente, hasta el termino del estudio.

El objetivo principal de nuestro estudio fué conocer la respuesta a la quimioterapia múltiple, dividiéndose los datos encontrados según su importancia en:

MEDICIONES DE INTERES PRIMARIO:

1.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

a) nulo.

b) Remisión parcial.

c) Remisión completa.

d) Tiempo de remisión.

e) Tiempo de supervivencia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEDICIONES DE INTERES SECUNDARIO:

- 1.- Edad.
- 2.- Sexo.
- 3.-Tipos citológicos de leucemias.
- 4.- Causas de muerte.

Se analizaron los datos clínicos por medio de una prueba estadística, llamada ANOVA consistente en la comparación de la variabilidad entre los grupos e intragrupos.

R E S U L T A D O S:

a) EDAD.- Se encontró edad promedio de 40 años, rango entre 16 y 74 - años. En la leucemia linfoblástica rango entre 16 y 74 años, promedio de 40.5 años. y desviación estándar de 21.3

En la leucemia mieloblástica rango entre 17 y 58 años, con promedio de 38 años. Desviación estándar de 16.6

En la leucemia promielocítica rango entre 17 y 65 años, promedio de 37 años, con desviación estándar de 17.7

En la leucemia mielomonoblástica rango entre 21 y 31 años, promedio de 24 años, desviación estándar de 5.5

( GRAFICA 1 ).

SEXO: De los 34 pacientes revisados, 19 fueron del sexo femenino - que correspondió al 68.89%, y 15 fueron del sexo masculino con el 41.11%. En el sexo masculino el promedio fué de 33.06 años, con rango entre 17 y 70 años. En el sexo femenino fué de promedio en 43.68 años, con rango entre 16 y 74 años.

La distribución por edad y sexo se especifica en la GRAFICA 2.

b) MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES:

Con respecto a las características clínicas iniciales encontradas en los pacientes a su ingreso fueron tomados en cuenta; adenopatías hepatomegalia, y esplenomegalia.

De los 34 pacientes estudiados se presentaron adenopatías en el - 52.9%.

MEDICIONES DE INTERES SECUNDARIO:

- 1.- Edad.
- 2.- Sexo.
- 3.-Tipos citológicos de leucemias.
- 4.- Causas de muerte.

Se analizaron los datos clínicos por medio de una prueba estadística, llamada ANOVA consistente en la comparación de la variabilidad entre los grupos e intragrupos.

R E S U L T A D O S:

a) EDAD.- Se encontró edad promedio de 40 años, rango entre 16 y 74 - años. En la leucemia linfoblástica rango entre 16 y 74 años, promedio de 40.5 años. y desviación estándar de 21.3

En la leucemia mieloblástica rango entre 17 y 58 años, con promedio de 38 años. Desviación estándar de 16.6

En la leucemia promielocítica rango entre 17 y 65 años, promedio de 37 años, con desviación estándar de 17.7

En la leucemia mielomonoblástica rango entre 21 y 31 años, promedio de 24 años, desviación estándar de 5.5

( GRAFICA 1 ).

SEXO: De los 34 pacientes revisados, 19 fueron del sexo femenino - que correspondió al 68.89%, y 15 fueron del sexo masculino con el 41.11%. En el sexo masculino el promedio fué de 33.06 años, con rango entre 17 y 70 años. En el sexo femenino fué de promedio en 43.68 años, con rango entre 16 y 74 años.

La distribución por edad y sexo se especifica en la GRAFICA 2.

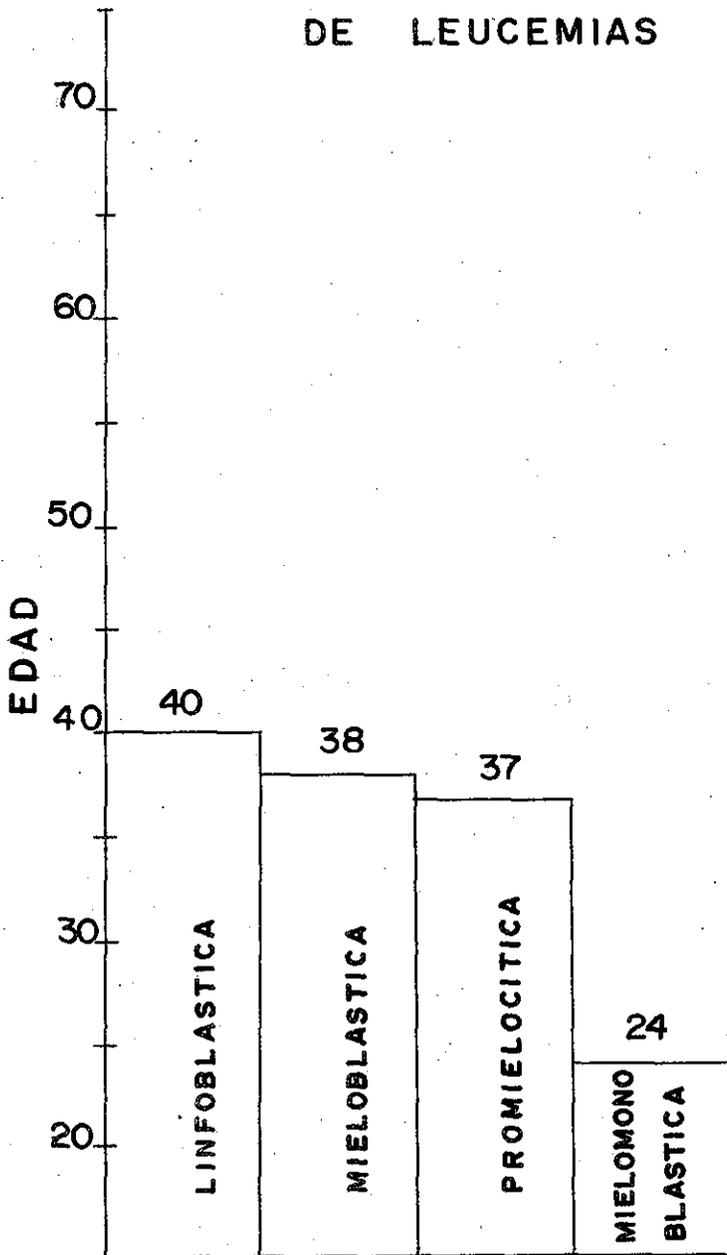
b) MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES:

Con respecto a las características clínicas iniciales encontradas en los pacientes a su ingreso fueron tomados en cuenta; adenopatías hepatomegalia, y esplenomegalia.

De los 34 pacientes estudiados se presentaron adenopatías en el - 52.9%.

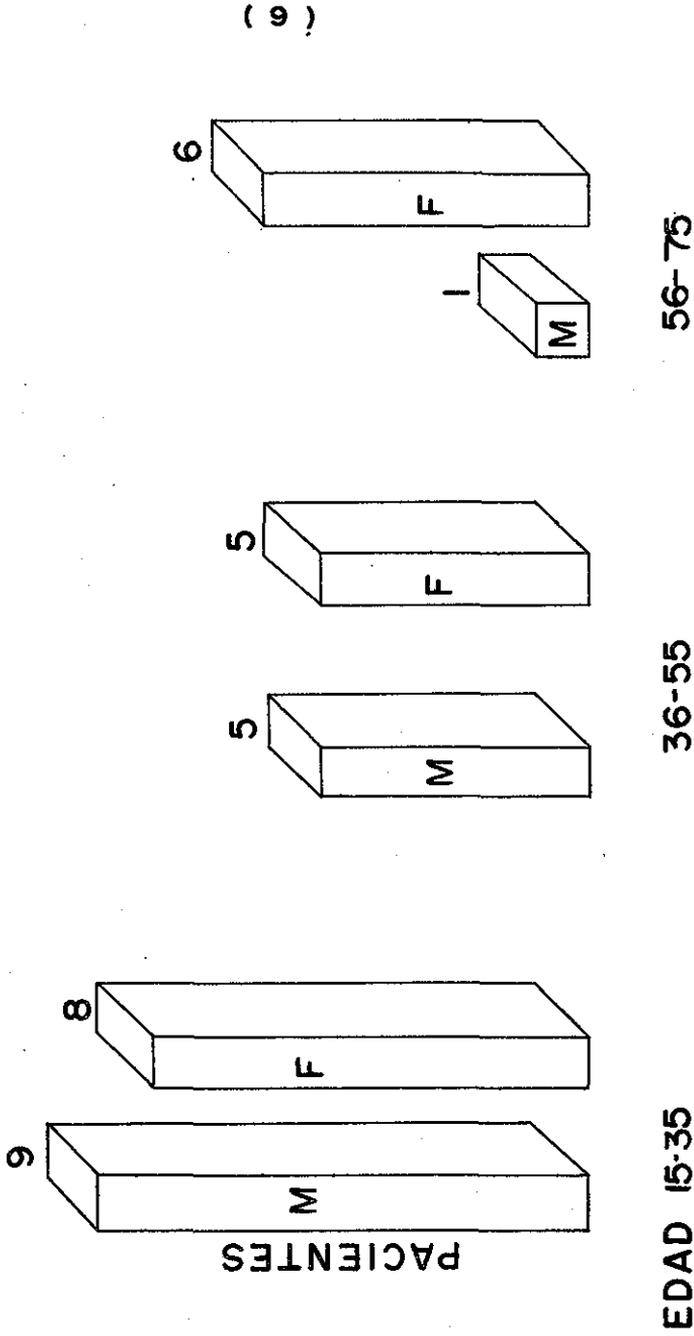
( 8 )

# EDAD PROMEDIO DE PRESENTACION DE LEUCEMIAS



GRAFICA I

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO



GRAFICA 2

PROMEDIOS PARCIALES Y GLOBALES DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

( 10 )

TIPO DE LEUCEMIA	adeno megalia No./%		hepato megalia No./%		espleno megalia No./%		(%) de características clínicas de presentación. No./%			
	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
Linfoblástica	9/52.2	6/37.5	4/25	6/31.2	5/37.7	2/12.5	3/18.7			
Mieloblástica	5/55.5	3/33.3	2/22.2	4/44.4	1/11.1	1/33.3	3/11.1			
Promielocítica	2/33.3	2/33.3	2/33.3	3/50	1/16.6	1/16.6	1/16.6			
Mielomona blástica	2/66.6	1/33.3	1/33.3	1/33.3	0/0	1/33.3	1/33.3			
PROMEDIO GLOBAL	18/52.9	12/35.2	10/26.4	14/38.2	7/26.4	5/17.6	8/17.6			

TABLA I

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

( 18 pacientes), hepatomegalia en el 35.2% ( 12 pacientes), y esplenomegalia en el 26.4% ( 10 pacientes). TABLA 1.

El porcentaje y el número de pacientes con las mencionadas características clínicas iniciales en los diferentes tipos citológicos de leucemias se anotan en la TABLA 1.

Se analizaron el porcentaje de características clínicas de presentación, de los 34 pacientes; con 0 características 14 pacientes 38.2%; con 1 característica 7 pacientes, el 26.4%; con 2 características 5 pacientes el 17.6%, y con las 3 características 6 pacientes, 18%.

El porcentaje de los diferentes tipos citológicos de leucemias se especifican en la TABLA 1.

c) DATOS HEMATICOS INICIALES:

Se tomaron en cuenta 7 parámetros hematológicos iniciales para el diagnóstico de los diferentes tipos citológicos de leucemias - blastos en médula ósea, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, blastos en sangre periférica y plaquetas.

En los 34 pacientes se encontraron los siguientes promedios globales, TABLA 2. Blástos en médula ósea 72.4%, hematocrito 26% - leucocitos 53,500 por mm<sup>3</sup>, neutrófilos 14.5%, linfocitos 37.6% - blástos en sangre periférica de 47%, plaquetas de 72,500 por mm<sup>3</sup>.

Los promedios parciales de los diferentes tipos citológicos de leucemias; de datos hemáticos iniciales se anotan en la TABLA 2.

d) TIPOS CITOLOGICOS DE LEUCEMIA: ( GRAFICA 3).

= Leucemia linfoblástica: 16 pacientes, 47.05%

= Leucemia mieloblástica: 9 pacientes, 26.47%

= Leucemia promielocítica: 6 pacientes, 17.64%

= Leucemia mielomonoblástica: 3 pacientes, 8.82%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**PROMEDIOS PARCIALES Y GLOBALES DE  
DATOS HEMATOLOGICOS**

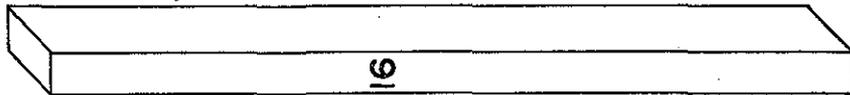
<b>TIPO DE LEUCEMIA</b>	<b>blastos medula osea, (%)</b>	<b>hemato crito. (%)</b>	<b>leucoci tos. miles x mm<sup>3</sup></b>	<b>neutro filos. (%)</b>	<b>linfoci tos. (%)</b>	<b>blastos sangre periferi ca. (%)</b>	<b>plaque tas. miles x mm<sup>3</sup></b>
<b>Linfoblastica</b>	77.5	26.8	52.4	9.3	34.6	54.7	91.7
<b>Mieloblastica</b>	77.4	25.8	37.3	13.1	29.6	48.4	52.2
<b>Promielocitica</b>	75.1	24	25.8	29.8	47.8	15.6	36.0
<b>Mielomono blastica</b>	62.6	24	140.7	15.3	35.0	46.4	70.0
<b>PROMEDIO GLOBAL</b>	72.4	26.0	53.5	14.5	37.6	47.0	72.5

**TABLA 2**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

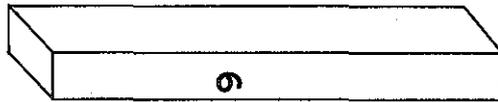
TIPO DE LEUCEMIA

47.05%



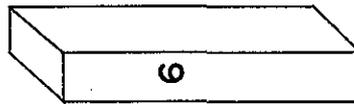
LINFOBLASTICA

26.47%



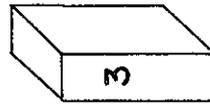
MIELOBLASTICA

17.64%



PROMIELOCITICA

8.82%



MIELOMONOBLASTICA

( 13 )

GRAFICA 3

**INFILTRACIONES**

<b>TIPO DE LEUCEMIA</b>	<b>S.N.C. Mediastino Hueso Rinon</b>				<b>TOTAL</b>
<b>Linfoblastica</b>	1	1	1	1	4
<b>Mieloblastica</b>					0
<b>Promielocitica</b>					0
<b>Mielomono blastica</b>	1				1
					5

**TOTAL = 14.7%**

**TABLA 3**

e) INFILTRACIONES:

El total de infiltraciones encontradas en los 34 pacientes fué de 14.7%. En la TABLA 3, se especifican lo encontrado en los diferentes tipos citológicos, de infiltraciones a diferentes organos.

f) INFECCIONES:

De lospacientes que fallecieron con tratamiento (7pacientes), en 5 la causa fueron infecciones, en la TABLA 4, se especifica en que tipo citológico de leucemia. En todos la infección fué a nivel pulmonar, corroborado por cultivos, en 4 positivos a Klebsiella Pneumoniae y en 1 con Pseudomona.

De los pacientes que fallacieron antes de completar la inducción de la remisión (15 pacientes), en 8 la causa fueron infecciones corroborándose sólo en 5 a nivel pulmonar, con 4 cultivos positivos a Klebsiella Pneumoniae y en 1 con Pseudomona, en 3 no se localizó sitios de infección, solo se sospecho clínicamente.

h) COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA:

De los 34 pacientes, en solo 1 caso se presentó coagulación intravascular diseminada, corroborándose tanto clínicamente, como por laboratorio. Se presentó en la leucemia promielocítica.

i) TRATAMIENTO:

En los 16 pacientes se utilizó el protocolo LA-2 (leucemias linfoblásticas) y en 18 pacientes el NLA-2 (leucemias no linfoblásticas).

15 de 34 pacientes 44.11%, se excluyeron del estudio ya que habían recibido tratamiento extrahospitalario ó no completaron mínimo la inducción de la remisión, para que fuera valorable el porcentaje de respuesta.

Sus causas de muerte fueron en 9 pacientes (60%) procesos infecciosos, 5 de ellos de origen pulmonar, corroborados por cultivos positivos a Klebsiella Pneumoniae y en 4 pacientes se hizo el diagnóstico de septicemia con cultivos positivos a Pseudomona.

En 6 de los 15 pacientes (40%), fallecieron por trastornos hemorrápicos, en 5 por hemorragia cerebral intraparenquimatosa y en uno por coagulación intravascular diseminada.

De estos pacientes fallecidos 7 correspondían a leucemias linfoblásticas, 5 a leucemias mieloblásticas y 2 a leucemias promielocíticas y 1 a leucemia mielomonoblástica.

#### J) RESULTADOS DEL TRATAMIENTO:

Con respecto a los pacientes que recibieron los protocolos mencionados tuvieron las siguientes variables de respuesta (GRAFICA 4).

- 1.- REMISION GLOBAL de 70.1% (12 pacientes), dividiéndose en remisiones completas con 45.8% (8 pacientes), y en remisiones parciales con 24.3% con (4 pacientes).
- 2.- NULO, con el 29.8% (7 pacientes).

El destino de los pacientes que fallecieron en el curso del manejo se muestra en la TABLA 4. El promedio global de sobrevida en estos pacientes fué de 4.7 meses.

En la TABLA 5, se muestra la respuesta al tratamiento, y el destino de los pacientes que fallecieron durante las diferentes etapas del manejo consistente en inducción de la remisión, consolidación, profilaxis al sistema nervioso central y sostén, así como al tipo de respuesta al tratamiento que obtuvieron antes del fallecimiento.

También se ilustra en la TABLA 5, el destino de los 12 pacientes vivos que obtuvieron respuesta en diferentes grados.

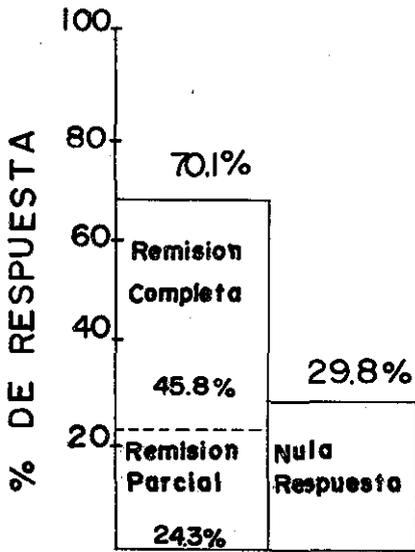
En la leucemia linfoblástica, 9 iniciaron la inducción, 6 pasaron a la fase de consolidación, 5 a profilaxis al sistema nervioso central, pasando los 5 a la fase de sosten.

En la leucemia mieloblástica, 4 iniciaron inducción, 3 pasaron a fase de consolidación y solo 2 llegaron a la fase de sosten.

En la leucemia promielocítica 4 iniciaron inducción, y los 4 llegaron a la fase de sosten, en donde falleció 1 paciente.

( 17 )

## RESULTADOS DEL TRATAMIENTO



GRAFICA 4

TIPO DE LEUCEMIA	MUERTES	PROMEDIO SOBREVIDA (MESES)	CAUSAS DE MUERTE	
			INFECCION	HEMORRAGIA
LINFOBLASTICA.	4	3.5	4	
MIELOBLASTICA.	2	3.5		2
PROMIELOCITICA.	1	7.2	1	

DESTINO DE LOS PACIENTES QUE FALLECIERON CON TRATAMIENTO.

TABLA 4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO**  
**Profilaxis**  
**al S.N.C.**

muertes antes  
del tratamiento

Induccion

Consolidacion

al S.N.C.

Sosten

Infoblastica	16	7	vivos 9 muertes 2 N 1 RC	vivos 6 muertes 1 RP	vivos 5	vivos 5 muertes 2 RP 3 RC
mieloblastica	9	5	4	3	3	2 RP 1 RC
Promielocitica	6	2	4	4	4	3 RC
Mielomona disica	3	1	2	2	2	2 RC

RC = remision completa      RP = remision parcial      N = nulo

TABLA 5

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En la leucemia mielomonoblástica iniciaron 2 la inducción de la remisión, ambos llegando a la fase de sosten.

**PORCENTAJE DE RESPUESTA:**

En cuanto al porcentaje de respuesta en los pacientes con tratamiento, el promedio global encontrado con remisión parcial fué de 24.3% y con remisión completa el 45.8%, y con nula respuesta el 29.8%; los porcentajes encontrados en los diferentes tipos citológicos de leucemias se especifican en la TABLA 6.

**k) TIEMPO DE REMISION:**

En cuanto a los resultados encontrados en los pacientes vivos, el tiempo de remisión fué de 16 meses, como promedio global. TABLA 7.

El destino de los pacientes vivos, en los diferentes tipos citológicos de leucemias, con respecto a los promedios de remisión parcial y los promedios de remisión completa de anotan en la TABLA 7.

**l) TIEMPO DE SOBREVIDA:**

El tiempo de supervivencia encontrada en los pacientes con tratamiento fué de 18 meses como promedio global. ( 4 pacientes con remisión parcial y 8 con remisión completa). TABLA 8.

En la TABLA 8 se desglosa según los diferentes tipos citológicos de leucemias, los promedios de supervivencia encontrados en los pacientes con remisión parcial y remisión completa.

En la TABLA 9 se muestra la evolución individual de los pacientes vivos con tratamiento y sus tiempos de remisión y supervivencia. El paciente que tiene menor tiempo de supervivencia es a 5 meses y el de mayor supervivencia es de 46.8 meses.

En la GRAFICA 5 se nos muestra la curva de supervivencia en los pacientes que recibieron tratamiento ( 12 vivos y 7 muertos), en la que observamos que los pacientes que sobreviven posteriormente a 6 meses de manejo, tienen un 60% de probabilidades de supervivencia de 3 años y medio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**PORCENTAJE DE RESPUESTA EN  
PACIENTES CON TRATAMIENTO**

<b>TIPO DE LEUCEMIA</b>	<b>Remision Parcial No. / (%)</b>	<b>Remision Completa No. / (%)</b>	<b>Nula Res puesta No. / (%)</b>
<b>Linfoblastica</b>	2 / 22.2	3 / 33.3	4 / 44.4
<b>Mieloblastica</b>	1 / 25.0	1 / 25.0	2 / 50.0
<b>Promielocitica</b>		3 / 75.0	1 / 25.0
<b>Mielomono blastica</b>	1 / 50.0	1 / 50.0	
<b>PROMEDIO GLOBAL</b>	4 / 24.3	8 / 45.8	7 / 29.8

**TABLA 6**

PROMEDIOS PARCIALES Y GLOBALES DE TIEMPO DE REMISION EN LOS PACIENTES VIVOS.

TIPO DE LEUCEMIA	REMISION PARCIAL (No.)	PROMEDIO REMISION (MESES)	REMISION COMPLETA (No.)	PROMEDIO REMISION (MESES)	PROMEDIO GLOBAL DE REMISION (MESES)
Linfoblastica	2	6.2	3	21.2	13.7
Mieloblastica	1	8.4	1	11.9	10.2
Promielocitica			3	21.7	21.7
Mielomonoblastica.	1	14.8	1	22.1	18.4
TOTAL	4		8		16

TABLA 7

**PROMEDIOS PARCIALES Y GLOBALES DE TIEMPO DE SOBREVIDA**

TIPO DE LEUCEMIA	REMISION PARCIAL (No)	PROMEDIO SOBREVIDA (meses)	REMISION COMPLETA (No)	PROMEDIO SOBREVIDA (meses)	PROMEDIO GLOBAL SOBREVIDA (m)
Linfoblastica	2	6.8	3	22.9	14.8
Mieloblastica	1	10.2	1	13.9	12.0
Promielocitica			3	22.6	22.6
Mielomono-blastica	1	22.7	1	23.2	22.9
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>		<b>8</b>		<b>18</b>

TABLA 8

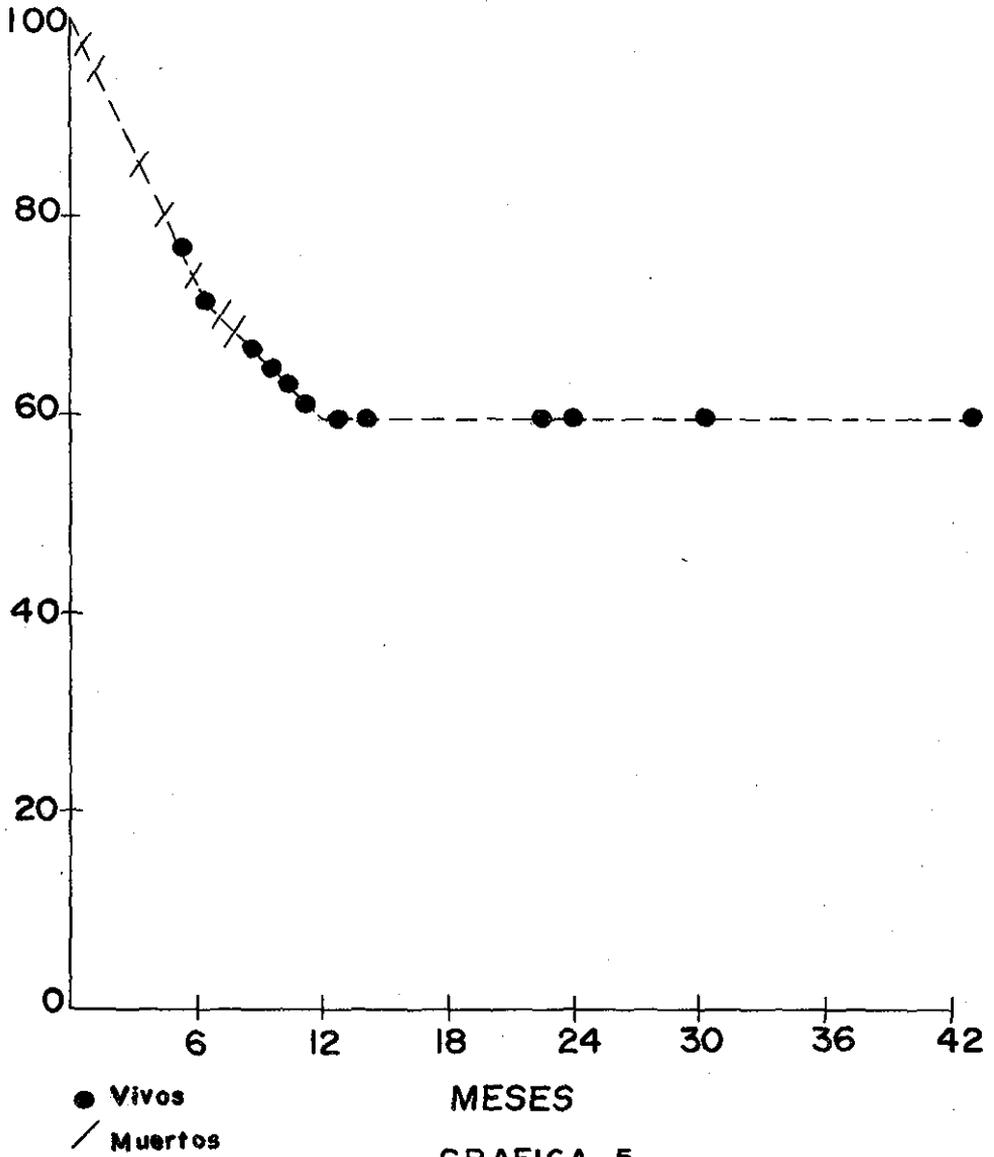
EVOLUCION INDIVIDUAL  
DE PACIENTES VIVOS

No DE PACIENTE	TIPO DE LEUCEMIA	TIEMPO DE REMISION (MESES)	TIEMPO DE SOBREVIDA (MESES)
1	L.L.	4.5	5.0
2	L.L.	6.3	6.8
3	L.P.	7.4	8.1
4	L.L.	7.8	8.7
5	L.M.	8.4	10.2
6	L.M.	11.9	13.9
7	L.P.	12.1	13.0
8	L.M.M.	14.8	22.7
9	L.M.M.	22.1	23.2
10	L.L.	24.6	28.4
11	L.L.	32.6	33.0
12	L.P.	45.5	46.8

TABLA 9

( 24 )

# PORCENTAJE DE SOBREVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO



GRAFICA 5

D I S C U S I O N Y A N A L I S I S D E R E S U L T A D O S

Encontramos que la edad promedio de presentación de leucemias fué de 35.5 años y por separado la linfoblástica de 40.5 años, la mieloblástica de 38 años, la promielocítica de 37.1 años, y la mielomonoblástica de 24.6, datos que coinciden con lo reportado en la bibliografía ( 1,2,3,4,); excepto en la leucemia linfoblástica pues se informa que se presenta en el adulto en edades de 20 a 25 años como promedio ( 1,2,4, ) y en el adulto le corresponden aproximadamente el 10% de todas las leucemias agudas. (2).

En cuanto al sexo, en nuestro estudio hubo predominio del sexo femenino, 19 pacientes, sobre el masculino 15 pacientes, que no coincide con lo citado en la bibliografía, ya que su relación es inversa, - ( 1,2,5,6,); dado que la muestra estudiada es pequeña no se puede establecer una diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a los tipos citológicos de leucemias encontrados, hubo predominio de la leucemia linfoblástica, en nuestro estudio 16 pacientes, sobre las leucemias de tipo no linfoblástica, dentro de las cuáles la más frecuente fué la de tipo mieloblástica 9 pacientes, que es la que predomina en los adultos, le siguieron la de tipo promielocítico 6 pacientes y por último la de tipo mielomonoblástica 3 pacientes, la frecuencia de las leucemias de tipo granulocítico coincidió con lo reportado en la bibliografía ) 1,2,4,), no así la de tipo linfoblástica que es más frecuente en la infancia, siendo diferente su evolución y respuesta al tratamiento en el adulto, así como pronóstico (2).

Creo de interés señalar que durante el año de 1976, el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico, propuso una nueva clasificación y nomenclatura para las leucemias linfoblásticas y las leucemias mielógenas, que es de gran ayuda para conocer el pronóstico y tipo de respuesta al tratamiento ( 6).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para las leucemias de tipo linfoblástica se basaron en el tamaño celular, cromatina nuclear, forma nuclear, nucleolo, cantidad de citoplasma y basofilia del citoplasma, dividiéndola en 3 tipos:

	TIPO	TAMAÑO CELULAR	CROMATINA	NUCLEOLO	VACUOLAS
	L-1	pequeño	homogenea	poco visible	escaso
CLASIFICACION MORFOLOGICA	L-2	grandes pequeños	variable	+ de 1	variable
	L-3	Grandes	reticular	+ de 1	abundante

CLASIFICACION CITOQUIMICA	PEROXIDASA	P.A.S.	F. ACIDA
	0%	0 + 50%	+ 50%

L-1 se presenta en niños, encontrandola con microlinfoblastos.

L-2 en población pleomórfica de linfoblastos y prolinfocitos, ocurre más frecuentemente en adolescentes y adultos.

L-3 Es morfológicamente similar al linfoma de Burkitt.

En las leucemias de tipo mielógeno están definidas por la diferenciación y por el grado de maduración de las células leucemicas:

	TIPO	CARACTERISTICAS
	M-1	Mieloblástica, muy primitivo, no granulares, sin maduración.
	M-2	Mieloblástica, granulares, cuerpos de Auer, hay maduración
CLASIFICACION MORFOLOGICA	M-3	Promielocítica, hipergranular, cuerpos de Auer.
	M-4	Mielomonocítica, + de 20% de promonocitos y monocitos en sangre y médula ósea.
	M-5	Monocítica, monoblástica ó diferenciada.
	M-6	Eritroleucemia, alteraciones de serie roja en más del 50%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

( 27 )

METODO	M-1	M-2	M-3	M-4	M-5
Peroxidasa	3-25%	+50%	+50%	25-50%	0-25%
CLASIFICACION CITOQUIMICA					
Esterasas	3-25%	25-50%	25-50%	+50%	+50%
ESTerasas	No	No	No	Si	Si

En cuanto al análisis de los datos clínicos iniciales, en nuestro estudio se encontró predominio de la hepatomegalia sobre la esplenomegalia y el porcentaje de adenomegalias fué relativamente bajo, pero es como usualmente se presenta en las leucemias agudas de los adultos siendo mayor su frecuencia en la infancia. Por separado el análisis en los diferentes tipos citológicos de leucemias no se encontraron diferencias con lo reportado en la bibliografía. ( 1,3,4).

Dentro del análisis y discusión de los datos hemáticos iniciales cabe referir que en múltiples reportes bibliográficos ( 6,8,9) mencionan factores pronósticos que son tomados en cuenta en la evolución del padecimiento en las leucemias de tipo linfoblástico, empcionando edad, porcentaje de blástos en sangre periférica y la cifra absoluta de neutrófilos.

Se refiere que entre mayor edad, mayor porcentaje de blástos en sangre periférica y menor cifra absoluta de neutrófilos, la evolución y pronóstico son pobres y la respuesta al tratamiento es mínima.

En nuestro estudio estos factores pronósticos se confirmaron, pero sin encontrar diferencia estadísticamente significativa, por la gran variabilidad de los datos.

En los pacientes vivos se encontró porcentaje de blastos en sangre periférica de 33.8% y en los pacientes fallecidos de 55.2%.

En tanto que la cifra absoluta de neutrófilos encontrada en los pacientes vivos fué de 19.1% y en los fallecidos de 14%, esto es de relevancia ya que como veremos posteriormente la neutropenia es de vital importancia en la presentación de infecciones.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En cuanto a la edad de los pacientes vivos tuvieron promedio de 29 años y en los pacientes que no respondieron al tratamiento y fallecieron fué de 40.4 años. Se refiere en reportes bibliográficos que los pacientes con edad mayor de 40-50 años tienen menor respuesta al tratamiento ( 6,8,9,10).

Otros factores pronósticos mencionados son el sexo, anemia y plaquetas, pero en nuestro estudio no se encontraron diferencias. Se refiere en reportes bibliográficos que el sexo femenino tiene mejor respuesta al tratamiento. ( 9,10).

En la leucemia de tipo promielocítico se encontró el menor porcentaje de blástos en sangre periférica y la mayor cifra absoluta de neutrófilos, que son dos factores de buen pronóstico y que como veremos posteriormente en este tipo de leucemia, cuando se presenta algún tipo de respuesta, tiene buen porcentaje de sobrevida, como se menciona en la bibliografía. ( 8,11,12).

En cuanto al problema de infiltraciones, es de interés señalar que desde el principio de la década de los 70, se propuso la estrategia en el manejo terapéutico de estos pacientes consistente en inducción de la remisión, consolidación, profilaxis al sistema nervioso central y sosten, y que ha mostrado que con la profilaxis al sistema nervioso central con radioterapia de 2,400 Rads y quimioterápicos como el metotrexate y citosin-arabinosido (Ara-C), ha disminuido en forma importante el porcentaje de infiltraciones, aunque aclararemos que la profilaxis al sistema nervioso central es más efectivo en leucemias linfoblásticas que en las no linfoblásticas.

En nuestro estudio se utilizó este esquema de manejo, presentándose en solo 2 pacientes infiltraciones a sistema nervioso central, uno falleció y el otro se encuentra vivo con remisión parcial y que posteriormente al manejo remitió la infiltración, corroborándose por desaparición de blástos en el líquido cefalorraquídeo.

Con lo que el estudio coincide con la bibliografía en que la profilaxis al sistema nervioso central es útil y debe incluirse en el manejo de estos pacientes. ( 5,13,14,15).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Con respecto a la coagulación intravascular diseminada, se refiere que en los padecimientos mieloproliferativos, cuando hay destrucción de las células leucémicas se asocian con liberación de sustancias tromboplásticas y aumento de productos de degradación de fibrina esto se presenta eventualmente, excepto en la leucemia de tipo promielocítica en la que se encuentra con alta incidencia. ( 6,9,13).

Esto puede ser prevenido con la administración profiláctica de heparina, así como también con múltiples transfusiones de plaquetas.

En nuestro estudio solo un paciente presentó coagulación intravascular diseminada, falleciendo por esta causa, y correspondió a leucemia promielocítica. Creo que en este tipo de pacientes debe efectuarse estudio integral para diagnosticar C.I.D., ya que en nuestro estudio no se efectuaron en todos los pacientes.

El progreso en el manejo de leucemias agudas en el adulto, ha sido causado según reportes bibliográficos (5,6,8,9,10,13,14,15,16,17)-por:

- = agentes antileucémicos más efectivos.
- = combinación de múltiples quimioterápicos.
- = transfusión de plaquetas y granulocitos. (18,19).
- = uso temprano de antibióticos. (6).

Al dar una quimioterapia intensa, se intenta alcanzar el reducir el número de muertes durante la inducción de la remisión e incrementar el número de remisiones. (8).

Creo de interés señalar los mecanismos de acción y efectos colaterales de los quimioterápicos usados en nuestro estudio. (1).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

( 30 )

DROGA	CATEGORIA DE LA DROGA	MECANISMO DE ACCION
Citosin-Ara- binosido.	antagonista de la pirimidina	inhibicion de la sintesis de DNA
6-Mercaptopu- rina 6-Tioguanina	antagonista de las purinas.	inhibicion de sintesis de pu- rinas.
Metrotexate	antagonista del - ácido fólico.	inhibicion de sintesis de -- DNA.
Daunorubicin	antibiotico antitumor	inhibicion de sistesis de -- DNA Y RNA.
Vincristina	alcaloide	inhibicion de fase mitótica.
Prednisona	adrenalcorticoide sintético	produce lisis directa de lin- focitos y linfoblastos.  Inhibicion de sintesis RNA y DNA.

Entre sus efectos colaterales principales están:

- = inducen leucopenia.
- = inhiben respuesta inmunitaria.
- = bloquean la fase mononuclear de la respuesta inflamatoria.
- = disminuye el desarrollo de hipersensibilidad, induciendo procesos infecciosos.
- = hepatotoxicidad.

Las drogas según reportes bibliográficos que son más efectivas en el manejo de leucemias linfoblásticas son vincristina, 6-mercaptopurina, metrotexate, prednisona (10, 14, 17). Y para las leucemias mielógenas el citosin-arabinósido y daunorubicin (5, 8, 11, 13, 16), en esta última reportándose remisiones de 60-70%.

En nuestro estudio se dio este manejo a 19 pacientes presentando remisión global de 70.1%, 12 pacientes, correspondiendo a remisiones completas el 45.8% 8 pacientes y a remisiones parciales - el 24.3% 4 pacientes.

De nuestros pacientes vivos corresponden 5 a leucemias linfoblásticas (41%), y a leucemias mielógenas el 59% (7 pacientes).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Con respecto al porcentaje de respuesta al manejo terapéutico en la bibliografía revisada (5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17), se refiere - que en la leucemia linfoblástica aguda en los adultos, la respuesta -- vaía entre 40-60% y en las leucemias mielógenas agudas varía entre 60 70%.

En nuestro estudio se encontró en las leucemias linfoblásticas - un porcentaje de respuesta de 55% y en las mielógenas agudas de 70%, - por lo que queda demostrado la eficacia y utilidad del manejo terapéu- tico con quimioterapia múltiple y la profilaxis al sistema nervioso - central y además encontramos diferencia estadísticamente significativa con el protocolo de un sólo quimioterapico utilizado previamente en - este centro hospitalario, ya que en nuestro estudio se encontró un por- centaje global de 62.5% y en el mencionado trabajo de 45% (23).

En cuanto al tiempo de remisión encontrado en nuestro estudio, -- fué de promedio global de 16 meses y promedios parciales de 14.9 meses en leucemias linfoblásticas y 16.7 meses en leucemias mielógenas, que se considera satisfactorio para este padecimiento y que se encuentra dentro del promedio de reportes bibliográficos recientes. (5,8,9,10,13 14,16).

Y se encontró diferencia estadística significativa con el traba- jo previoen este hospital (23), que reporto promedio global de tiempo de remisión en 3.5 meses y promedios parciales de 4.1 meses en leuce- mias linfoblásticas y de 3.0 meses en leucemias mielógenas.

El tiempo de sobrevida en nuestro estudio, fué promedio global de 18 meses, resultados que se encuentran dentro del promedio reportado - en bibliografía reciente, (5,8,9,10,13,14) y que evidencia el avance en el manejo terapéutico de este padecimiento, con quimioterapia múl- tiple, profilaxis al sistema nervioso central, encontrando evidente- diferencia estadísticamente significativa, con un solo agente quimio- terapéutico (23), en el que se refiere promedio global de sobrevida de - 3.6 meses.

Las causas de muerte en nuestro estudio fueron; en primer lugar- procesos infecciosos principalmente de vías respiratorias, siendo la - Klebsiella Pneumoniae y Pseudomona, los los agentes causales más fre- cuentes, en segundo lugar se encuentran los transtornos hemorrágicos,-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

principalmente hemorragias cerebrales intraparenquimatosas, que coinciden con lo reportado en la bibliografía, como causas de muerte más frecuentes. (3,6,18,19,20,21,23).

Como ya se menciona dentro de nuestro esquema terapéutico se -- utiliza en forma temprana antibióticos, usando en la mayoría de los casos penicilina sódica cristalina, gentamicina, carbenicilina.

Así como también se uso transfusión de plaquetas y/o de globulos rojos, para el manejo de trombocitopenia.

#### CONCLUSIONES:

Se revisaron pacientes, con edad superior a los 15 años, que cursan con leucemia aguda, en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre".

Se encontró mayor frecuencia de leucemias no limfoblásticas.

Los resultados terapéuticos son superiores a la época en que se empleaban agentes antineoplásicos únicos, sin profilaxis al sistema nervioso central.

El empleo de quimioterapia múltiple, con fases terapéuticas de inducción de la remisión, consolidación, profilaxis al sistema nervioso central y sosten, es una forma de manejo superior, aunque los resultados aquí encontrados son regulares, ya que se encuentra dentro del promedio en límites bajos de lo reportado en la literatura. Esta diferencia está relacionada con el manejo de la pancitopenia posterior a la quimioterapia.

Se sugiere clasificar morfológicamente estas enfermedades, de acuerdo a los criterios del grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico. Mejorar la investigación de los procesos infecciosos y aplicar medidas energéticas en la profilaxis y control de esta complicación.

Es deseable que estos pacientes sean atendidos en áreas específicas del hospital.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

principalmente hemorragias cerebrales intraparenquimatosas, que coinciden con lo reportado en la bibliografía, como causas de muerte más frecuentes. (3,6,18,19,20,21,23).

Como ya se menciona dentro de nuestro esquema terapéutico se -- utiliza en forma temprana antibióticos, usando en la mayoría de los casos penicilina sódica cristalina, gentamicina, carbenicilina.

Así como también se uso transfusión de plaquetas y/o de globulos rojos, para el manejo de trombocitopenia.

#### CONCLUSIONES:

Se revisaron pacientes, con edad superior a los 15 años, que cursan con leucemia aguda, en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre".

Se encontró mayor frecuencia de leucemias no limfoblásticas.

Los resultados terapéuticos son superiores a la época en que se empleaban agentes antineoplásicos únicos, sin profilaxis al sistema nervioso central.

El empleo de quimioterapia múltiple, con fases terapéuticas de inducción de la remisión, consolidación, profilaxis al sistema nervioso central y sosten, es una forma de manejo superior, aunque los resultados aquí encontrados son regulares, ya que se encuentra dentro del promedio en límites bajos de lo reportado en la literatura. Esta diferencia está relacionada con el manejo de la pancitopenia posterior a la quimioterapia.

Se sugiere clasificar morfológicamente estas enfermedades, de acuerdo a los criterios del grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico. Mejorar la investigación de los procesos infecciosos y aplicar medidas energéticas en la profilaxis y control de esta complicación.

Es deseable que estos pacientes sean atendidos en áreas específicas del hospital.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.-Allan J.Erslev,M.D.et al. Pathophysiology of blood.Second edition 125-147. 1979.
- 2.- Lyubica Dabich,M.D. et al. Adult acute nonlymphocytic leukemias. Clinicas m3dicas de norteam3rica, 64;4,julio,683-704, 1980.
- 3.- Bayard Clarkson.The acute leukemias. capitulo 324,1767-77.Eighth edition. Principles of internal medicine. Harrison's et al.
- 4.- Hematologia. Williams.
- 5.- Gale Peter Robert. High remision-induction rate in acute myeloid leukemia. Lancet, Mach 5, 497-99, 1977.
- 6.- Hui-Yen-Chang, et al. Causes of death in adult with acute leukemia. Medicine. 55:3, 259-68, 1976.
- 7.- J. M. Bennett, et al. French-American-British Cooperative Group.- Proposals for the classification of the acute leukemias. British J. Haematology, 33, 451-58, 1976.
- 8.- Report of the Medical Research Council's. Treatment of acute myeloid leukemia with daunorubicin,cytosine arabinoside, mercaptopurine, L-asparaginase,prednisone and thioguanine: result of treatment with five multiple drugs schedules. British J Haematology,- 27,373-89,1974.
- 9.- Bayard D. Clarkson. et al. Treatment of acute leukemia in adults. Cancer, 36:2, 775-95, 1975.
- 10.- POMP combinaci3n chemotherapy of adult acute leukemia. Victorio - Rodriguez MD et al. Cancer 32, 69-75, 1973.
- 11.- David S. Rosenthal et al. The treatment of acute granulocytic -- leukemia in adults. N Engl J Med. June 1,1176-78, 1972.
- 12.- Vinod Kansal, George A. Omura, et al. Prognosis in adult acute - myelogenous leukemia related to performance status and other factors. Cancer, 38; 329-34, 1976.
- 13.- Gale Peter Robert, et al. Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia. N Engl J Med. 300:21, 1189-99,1979.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 14.- Omura A. George, et al. Combination chemotherapy of adults acute - lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. Blood, 55:2, 920-28, 1980.
- 15.- Rhomes J.A. et al. Comparison of two methods of preventing central nervous system leukemia. Blood 42:3, 349-57, 1973.
- 16.- Bruce A. Peterson, and Bloomfield Clara. Treatment of acute non-lymphocytic leukemia in elderly patients. Cancer 40, 647-52, 1977.
- 17.- A.S. Spiers, Golman, et al. Multiple drug chemotherapy for acute -- leukemia. The TRAMPCOL regimen in 86 patients, Cancer 40:20-29, 1977.
- 18.- Galtón D.A. and Peto et al. Immunotherapy of acute myeloid leukemia British J Cancer 37:1, 1-11, 1978.
- 19.- Aisner Joseph. Terapeutica de de transfusión de plaquetas. Clinicas médicas de norteamérica, 1137-49, 1977.
- 20.- Schiffer A. Charles. Principios de la terapéutica de transfusión de granulocitos. Clinicas médicas de norteamérica, 1123-35, 1977.
- 21.- Schimpff C. Stephen. Terapéutica de infecciones en pacientes con granulocitopenia. Clinicas médicas de norteamérica 1105-21, 1977.
- 22.- Evan M. Hersh M.D. et al. Causes of death in acute leukemia, JAMA 193:2, 99-103, 1965.
- 23.- TESIS. Leucemia aguda en adultos, Centro Hospitalario "20 de Noviembre", 1977.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN