

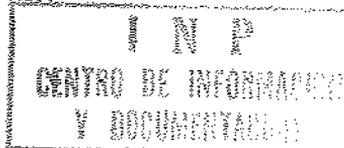
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SECRETARIA DE SALUD



"LEUCEMIA AGUDA MIELOCITICA EN NIÑOS"  
RESULTADOS A LARGO PLAZO CON EL  
TRATAMIENTO L A M I I N P.

TESIS DE POSTGRADO QUE PRESENTAN:

MARINA ANGELA BARELLI BROVELLI

Y

EDUARDO ALTAMIRANO ALVAREZ

CID

NO. CIRCULA

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN :

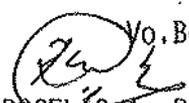
P E D I A T R I A M E D I C A

07 ENE 1993  
07 ENE. 1993

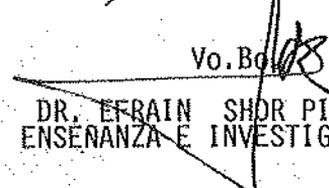
Vo. Bo.

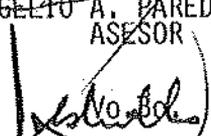
  
DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA  
DIRECTOR GENERAL DEL I.N.P.

Vo. Bo.

  
DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA  
ASESOR

Vo. Bo.

  
DR. EFRAIN SHOR PINSKER  
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

  
DR. LUIS HECHTKI NAKANDAKARI  
ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO



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  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
SECRETARIA DE SALUD

LEUCEMIA AGUDA MIELOCITICA EN NIÑOS  
RESULTADOS A LARGO PLAZO CON EL  
TRATAMIENTO LAM-I-IMP

TESIS DE POSTGRADO QUE PRESENTAN:  
DRA. MARINA ANGELA IDA BARELLI BROVELLI  
Y  
DR. EDUARDO ALTAMIRANO ALVAREZ

OBTENER EL TITULO DE  
PEDIATRIA MEDICA

STs  
250  
181  
9  
NP



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
SECRETARIA DE SALUD**

**“LEUCEMIA AGUDA MIELOCITICA EN NIÑOS  
RESULTADOS A LARGO PLAZO CON EL  
TRATAMIENTO LAM-I-INP”**

**TESIS DE POSTGRADO QUE PRESENTAN:**

**DRA. MARINA ANGELA IDA BARELLI BROVELLI —**

**Y**

**DR. EDUARDO ALTAMIRANO ALVAREZ**

**PARA OBTENER EL TITULO DE**

**PEDIATRIA MEDICA**



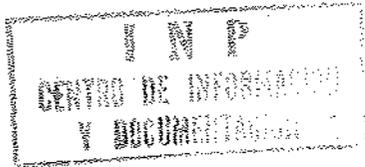
**INP**

**MEXICO, D. F.**

4987

1989

" A LOS NIROS QUE PADECEN ESTA  
ENFERMEDAD, A LOS QUE YA MURIERON ,  
! GRACIAS POR DAR ESPERANZA DE VIDA!



I N D I C E

PAGINA

---

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| INTRODUCCION.....                  | 1  |
| MATERIAL Y METODOS DE TRABAJO..... | 5  |
| METODOS ESTADISTICOS.....          | 11 |
| RESULTADOS.....                    | 22 |
| DISCUSION.....                     | 48 |
| CONCLUSIONES.....                  | 54 |
| ANEXOS.....                        |    |
| AGRADECIMIENTOS.....               |    |
| BIBLIOGRAFIA.....                  |    |

---

## **INTRODUCCION**

---

INTRODUCCION

Los progresos realizados en los últimos 25 años en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica del niño, han tenido implicaciones profundas en el pronóstico, ya que la enfermedad pasó de ser invariablemente fatal a curable en el 50 a 60 % de los enfermos (1-3). Pese a estos impresionantes progresos en la quimioterapia de la leucemia aguda linfoblástica, los resultados del tratamiento de la leucemia aguda mieloide en la niñez, siguen siendo todavía decepcionantes considerándose el pronóstico actual muy pobre, como puede constatarse del análisis de los datos disponibles de diversas revisiones de series amplias conducidas en pacientes pediátricos, en donde la mediana de la duración de la remisión completa fue menor de 12 meses y la sobrevivencia menor del 25% a 2 años del diagnóstico (4-15).

Dos problemas de gran magnitud responsables de la mayoría de estos fracasos fueron, la pobre respuesta a la quimioterapia ya consignada y la elevada mortalidad temprana (16-19). En los últimos años se han logrado avances muy importantes en el tratamiento de sostén de los pacientes con leucemia aguda (20) con lo cual se ha logrado reducir en forma significativa el primero de estos problemas, pero respecto al segundo, aunque se han diseñado regímenes de inducción de la remisión más intensivos, -

responsables de tasas de remisiones más altas, éstas han sido -- por lo general de corta duración y no han repercutido de una -- manera notoria ni en la duración de la remisión completa ni en la prolongación de la supervivencia de los pacientes (21-22).

En la actualidad, el tratamiento de las leucemias agudas -- mieloides en los niños continúa siendo un reto, en parte porque a diferencia de las leucemias agudas linfoblásticas en donde se han establecido pautas terapéuticas de reconocida eficacia para prevenir las recaídas, en esta enfermedad tales pautas terapéuticas todavía son motivo de controversia (23-24), pero fundamentalmente porque no se han descubierto nuevas drogas de probada eficacia, ni se han logrado grandes avances en el diseño de la terapia post-remisión (25).

Pese a este panorama pesimista, los resultados prelimina-- res de varios estudios recientes, empleando nuevas estrategias para reducir la población celular leucémica residual, y para -- evitar la emergencia de clonas de células resistentes, previ--- niendo por lo tanto las recaídas, hacen concebir renovadas espe-- ranzas respecto al tratamiento de las leucemias agudas mieloci-- ticas para un futuro cercano (26-31).

Sólo se han realizado unos cuantos estudios en nuestro --- país sobre las leucemias agudas mielocíticas en los niños (32-33)

por lo que persiste la interrogante respecto a la terapia óptima, de ahí que nos pareció justificado llevar a cabo la presente investigación.

El protocolo LAM I -INP, se diseñó para evaluar la eficacia de un esquema de inducción a la remisión con 4 agentes ---- (AD-OAP) y de un esquema de mantenimiento a base de quimioterapia múltiple combinada discontinua secuencial (TAAP-COAP-POMP).

En este trabajo se analizan las características clínicas y hematológicas de un grupo de niños diagnosticados con leucemia aguda mielocítica y se reporta la experiencia obtenida con ---- dicho esquema terapéutico en el periodo 1978-1985, esperando -- que la información aportada en este estudio, resulte útil para generar nuevas preguntas y sirva como pauta para futuras investigaciones.

**MATERIAL Y METODOS DE TRABAJO**

---

MATERIAL Y METODOS DE TRABAJO

En el periodo comprendido entre enero de 1978 y diciembre de 1985, ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría 81 pacientes que fueron evaluados en el Servicio de Hematología y en quienes se elaboró el diagnóstico de Leucemia Aguda Mielóide (LAM) de acuerdo a los criterios citomorfológicos y citoquímicos propuestos por el grupo cooperativo FAV (34). Todos los pacientes fueron diagnosticados y clasificados por 2 ó 3 observadores, realizándose el diagnóstico citomorfológico en frotis de sangre periférica y de médula ósea teñidos con colorante de Wright y con las siguientes tinciones especiales: mieloperoxidasa, Negro Sudan B, PAS y en los últimos años en casos seleccionados con alfa-naftilacetatoesterasa (ANAE), naftol-AS-D-acetatoesterasa (NASDA) y alfa-naftil butirato esterasa (ANBE). No se realizó estudio citogenético o con anticuerpos monoclonales en ninguno de los pacientes.

Fueron elegibles para el estudio, todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Mielocítica en su primer brote, cualquiera que fuese su edad (límite 17 años), sexo, grado de progresión o extensión de la enfermedad, estrato socioeconómico o cultural, que no hubiesen sido tratados previamente. También se incluyeron en el estudio los pacientes que en el momento del

diagnóstico presentaban alteraciones metabólicas severas, procesos infecciosos localizados o sistémicos o alguna otra enfermedad primaria.

El material clínico evaluable quedó constituido por 79 pacientes, ya que 2 fueron excluidos del estudio porque habían sido tratados con anterioridad en otras instituciones y se encontraban en etapa terminal de su enfermedad.

Se registraron las características clínicas y hematológicas de los pacientes a su ingreso y se les practicó una evaluación completa antes del inicio del tratamiento, la cual incluyó los siguientes estudios: química sanguínea, determinación de electrolitos, pruebas de funcionamiento hepático, DHL, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno y examen general de orina, estudios que se repitieron cada semana durante la inducción. Se revisó cuidadosamente la evolución clínica de cada paciente y se les prescribieron antibióticos y tratamiento de sostén de acuerdo a criterios clínicos previamente establecidos.

Todos los pacientes con fiebre inexplicable y granulocitopenia severa (neutrófilos  $\ll 0.5 \times 10^9/L$ ) recibieron tratamiento antibiótico mixto de amplio espectro empírico, ante la sospecha de proceso septicémico a germen desconocido, con una combinación de antibióticos (cêfalotina 4 g/M<sup>2</sup>SC/día más amikacina 420-450mgs.

/M<sup>2</sup> SC/día y en pacientes en trance de muerte por infecciones graves, con triple esquema asociando al esquema anterior, trimetoprim + sulfametoxazol, para cubrir una amplia variedad de posibles agentes causales, administrados por vía I.V. y por un lapso de 10 a 14 días y cuando se sospechaba septicemia por pseudomonas (ectima gangrenoso, lesiones necróticas) se agregaba como tercer agente la carbenicilina a la dosis de 16-20g/m<sup>2</sup> SC/día administrada por la vía intravenosa y dividido en 4 a 6 dosis, o sea cada 4 a 6 horas, por la vía intravenosa en gotéo lento en infusiones de 1 hora de duración y en ocasiones con agentes antimicóticos orales (nistatina o ketoconazol) y sistémicos (anfotericina B).

En todas las ocasiones, antes del inicio del tratamiento con antibióticos, se practicó una búsqueda exhaustiva de foco infeccioso oculta particularmente en las zonas de riesgo (cavidad oral, región perianal y vulvar y en sitios de procedimientos invasivos, etc.) y se trató de determinar la etiología de la infección mediante muestras de material para examen bacteriológico. Estas muestras consistieron en hemocultivos, ocasionalmente mielocultivos, muestras de exudado faríngeo, coprocultivo, urocultivo y cuando estaba indicado cultivos de piel (abscesos, celulitis) y estudio citoquímico, cultivo y análisis del sedimento del LCR.

Los pacientes con trombocitopenia severa y manifestaciones hemorrágicas incoercibles (epistaxis, hematemesis, melena) fueron tratados con concentrados plaquetarios a la dosis de -----  $4U/M^2SC/día$  y en aquellos en quien se sospechó hemorragia ----- cerebral incipiente o se detectó deterioro neurológico progresivo con un régimen dinámico  $4U/M^2SC/cada$  8 ó 12 horas, sin embargo debido a una falta de infraestructura adecuada en el Banco de Sangre, esta política del servicio rara vez pudo cumplirse en forma cabal. A partir de 1983, los pacientes con leucemias aguda mieloide (M-3) fueron tratados con heparina "profiláctica" en infusión continua a la dosis de 5 a  $10U/kg/hora$  durante 5 a 14 días, y si existía evidencia de laboratorio de coagulación intravascular diseminada al ingreso o de que ésta se estaba --- desarrollando durante la administración de la quimioterapia, se utilizaban dosis de 10 a  $20 U/kg/hora$ . La heparina se suspendía al documentarse la remisión hematológica o cuando los estudios de coagulación demostraban control de la coagulación intravascular diseminada.

El diagnóstico de coagulación intravascular diseminada se fundamentó en base al siguiente criterio: alteraciones en todas las pruebas de escrutinio (T.P., T.T.P., T.T. alargados, fibrinógeno bajo y plaquetas disminuidas) o alteración en algunas de las pruebas de escrutinio y presencia de monómeros de fibrina - o productos de degradación de la fibrina.

Los pacientes con leucemia aguda mieloide (M-3) recibían --  
además plasma fresco congelado y concentrados plaquetarios.

STICOS

## MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se postuló la hipótesis de independencia para dos variables en varias de las variables en estudio. Se utilizó el método estadístico de ji cuadrada ( $\chi^2$ ) de Pearson (35-36) y para el caso de variables con dos categorías, la de probabilidad exacta de Fisher y Yates (37-38) y la prueba de  $\chi^2$  de proporciones para tablas de contingencias (39) para comparar diferencias en la distribución de las características clínicas, biológicas y hematológicas. Algunas de las características se analizaron de acuerdo al método de la máxima diferencia de Kolmogorow-Smirnov. En algunas variables individuales (edad, leucocitos) se practicaron cortes, los cuales se eligieron en los niveles que habían mostrado mayor poder discriminante en el análisis univariante en estudios previos de otros autores, y en algunas otras variables (clasificación citomorfológica FAB), se practicaron agrupaciones las cuales se eligieron de acuerdo a ciertas características clínicas hematológicas y de riesgo previamente informados (40-51).

Se analizaron individualmente las siguientes características de presentación de la enfermedad de los pacientes, edad al diagnóstico, sexo, cuenta inicial de leucocitos, subtipo del FAB, cuenta inicial de plaquetas, septicemia, coagulación intravascular diseminada, infiltración gingival, infiltración orbitaria, -

infiltración al SNC, peso, y se analizó la capacidad predictiva de algunas variables como factores de riesgo en cuanto a la probabilidad de muerte temprana, muerte en inducción, falla terapéutica, remisión completa y recidiva de la enfermedad.

#### DEFINICIONES:

##### MUERTE TEMPRANA:

Pacientes que fallecieron en el transcurso de las primeras 48 horas de su ingreso al Instituto o que se encontraban moribundos en este momento por un evento catastrófico y que no recibieron el tratamiento de inducción a la remisión. Se incluyeron en el análisis como grupo de estudio en el presente trabajo.

El diagnóstico de septicemia se fundamentó en base a los siguientes criterios clínicos y/o de laboratorio y gabinete.

##### SEPSIS PRESUNTIVA:

Pacientes con granulocitopenia severa (neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9$ ) o muy severa (neutrófilos  $< 0.1 \times 10^9/L$ , y fiebre de causa inexplicable o pacientes con rápido deterioro de sus condiciones generales, facies tóxi-infecciosa, síntomas y signos de colapso vascular agudo y/o evidencia de proceso inflamatorio en 3 ó más órganos distantes.

### SEPSIS CONFIRMADA:

Pacientes con las mismas características clínicas y hematológicas anteriormente señaladas y con la confirmación bacteriológica mediante hemocultivo(s) positivo(s).

### INFECCION LOCAL:

Se aplicó la denominación de infección local o las lesiones de celulitis local severa asociadas de gangrena o formación de abscesos. Los episodios transitorios de proceso inflamatorio -- local, por ejemplo, en sitios de venopuntura o asociados con -- úlceras orales, no se les asignó la misma importancia a menos -- que llenaran los criterios establecidos.

### CAUSA DE MUERTE:

Los pacientes leucémicos muy graves, frecuentemente presentaron varias complicaciones simultáneas. Sin embargo, fue posible identificar en la mayoría de los casos, la complicación más importante que contribuyó de una manera determinante a la muerte del paciente. La hemorragia se consideró la causa principal de la muerte cuando se presentó en un órgano vital y fue extensa de acuerdo a los estudios de autopsia. El sitio de localización y la severidad de la hemorragia también se utilizaron para tratar de determinar la causa de la muerte, en pacientes en quienes --

no se practicó estudio anatomopatológico. La cefalea de causa -- inexplicable, irritabilidad, cambios de conducta, somnolencia, - hipersomnio y pérdida de la conciencia fueron los síntomas y -- signos más constantes de hemorragia intracraneana, mientras que la hemoptisis masiva, los signos de insuficiencia respiratoria - aguda y el compromiso en la hematosis lo fueron de la hemorragia pulmonar y la hematemesis y/o melena con datos de colapso vascular agudo, del sangrado severo del tubo digestivo.

### TRATAMIENTO DE INDUCCION DE LA REMISION:

Para la inducción de la remisión se empleó un esquema de quimioterapia múltiple combinada (AD-OAP), a base de la combinación de sulfato de vincristina el cual se administró a la dosis de  $2.0 \text{ mgs./M}^2\text{SC/semana}$  por vía endovenosa (dosis máxima  $2.0 \text{ mgs.}$ ) empezando el día 1, arabinósido de la citosina (ARA-C) a la dosis de  $100-120 \text{ mgs/M}^2\text{-SC/día}$  administrado por vía endovenosa "en bolo" o en infusión continua dependiendo de la cifra de leucocitos registrado en la evaluación inicial del día 1-5, prednisona a la dosis de  $60 \text{ mgs/M}^2\text{-SC/día}$  (dosis máxima  $60 \text{ mgs.}$ ), administrado por la vía oral, distribuido en 3 tomas, después de los alimentos administrada diariamente y adriamicina a la dosis de  $30 \text{ mgs/M}^2\text{-SC/día}$  por vía endovenosa administrada únicamente el día 5 del ciclo. Los ciclos completos con ARA-C y adriamicina se administraron cada 14 días, es decir la semana 0, 2 y 4 como se señala en la figura 1. En el periodo 1978-1982 el tratamiento de inducción a la remisión se continuó hasta la obtención de la remisión hematológica o hasta la comprobación de ausencia de mejoría después de 5 ó 6 ciclos completos mínimo.

En esta etapa del estudio de punción-aspiración de médula ósea para valoración de la remisión hematológica se practicó siempre después de la administración de 3 ciclos completos mínimo, o sea entre el día 42 y 56 del tratamiento de inducción de la remisión y en ocasiones entre el 2o. y 3er. mes de evolución. A partir de

1983 el estudio de médula ósea se realizó cada 14 ó 21 días, --- antes del inicio de cada nuevo ciclo completo y cuando los resultados de la biometría hemática mostraban evidencia de recuperación hematopoyética de la citotoxicidad inducida por las drogas.

Si después de 3 ciclos completos de tratamiento, el estudio de la médula ósea en el día 56 todavía era representativo de --- remisión parcial (M-2) o de recaída (M-3), los pacientes se consideraron fallas terapéuticas (cuadro No. 1) (52) y fueron excluidos del estudio.

Los criterios utilizados para la evaluación de la imagen de la médula ósea en este estudio fueron los siguientes:

- M1 Médula ósea con celularidad normal y evidencia de hematopoyesis adecuada con 5% o menos de blastos.
- M2 Médula ósea de remisión parcial. Médula ósea con 6 a 25% de blastos.
- M3 Médula ósea de recaída. Médula ósea con  $> 25\%$  de blastos.

Una vez obtenida la remisión completa, los pacientes iniciaron supresión paulatina de la prednisona a la mitad de la dosis original (30 mgs/M2/SC/día) durante 4 días y posteriormente a la cuarta parte de la dosis (15 mgs./M2SC/día) durante 3 días, para proceder después a la suspensión de la droga.

Los pacientes que alcanzaron la remisión completa recibieron posteriormente el tratamiento de mantenimiento consistente en la administración de quimioterapia múltiple combinada discontinua -secuencial de acuerdo a una rotación cíclica predeterminada --- (TAAP-COAP-POMP) como se señala en la figura No. 1. Los pacientes en esta etapa de tratamiento recibieron 4 ciclos sucesivos de TAAP a base de la combinación de 6-thioguanina a la dosis de --- 100mgs/M2SC/día administrada por la vía oral distribuido en 2 -- tomas del día 1-5 del ciclo, ARA-C a la dosis de 100-120 mgs./ - M2SC/día administrada por la vía endovenosa "en bolo" del día 1-5 del ciclo, adriamicina a la dosis de 30 mgs/M2SC/día administrada únicamente el día 5 del ciclo y prednisona a la dosis de 60 mgs. M2SC/día (dosis máxima 60 mgs.), administrada por la vía oral -- distribuida en 3 tomas después de los alimentos del día 1-5 del ciclo.

Posteriormente 4 ciclos sucesivos de COAP a base de la combinación de ciclofosfamida a la dosis de 100 mgs./M2SC/día administrada por la vía oral distribuida en 2 ó 3 tomas del día 1-5 del ciclo, oncovin a la dosis de 2.0 mgs./M2SC/dosis (dosis --- máxima 2.0 mgs.) administrado por vía endovenosa el día 1 del -- ciclo, ARA-C a la dosis de 100-120 mgs./M2SC/día administrado -- por vía endovenosa " en bolo" del día 1-5 del ciclo y prednisona a la dosis de 60 mgs./M2SC/día (dosis máxima 60 mgs.) administra da por la vía oral y distribuida en 3 tomas después de los ali--

mentos del día 1-5 del ciclo y finalmente 4 ciclos sucesivos de POMP a base de la combinación de prednisona a la dosis de ----- 60 mgs./M2SC/día (dosis máxima 60 mgs.) administrada por la vía oral y distribuida en 3 tomas después de los alimentos del día 1-5 ciclo, oncovin a la dosis de 2.0 mgs./M2/SC/dosis (dosis -- máxima 2.0 mgs.) administrado por la vía endovenosa el día 1 -- del ciclo, methotrexate a la dosis de 10 mgs./M2SC/día adminis- trado por la vía oral distribuido en 2 tomas del día 1-5 del -- ciclo y purinethol (6-mercaptopurina) a la dosis de 250-300 mgs. M2SC/día administrado por la vía oral distribuido en 2 ó 3 tomas del día 1-5 del ciclo.

Cada ciclo terapéutico tenía una duración de 5 días con intervalos libres de medicamentos (reposos terapéuticos) de 14 a 21 días, dependiendo los intervalos entre cada ciclo, de la velo cidad de recuperación hematopoyética de cada paciente individual. Cuando se alcanzaba una dosis acumulativa de adriamicina de --- 450 mgs./M2SC (generalmente alrededor de los 15 meses), se sus- pendían los ciclos de TAAP y se continuaba el tratamiento de man tenimiento con ciclos de COAP y POMP exclusivamente. En un prin cipio se programó el cese electivo de la quimioterapia en todo paciente con una evolución de 3 años en remisión completa conti- nua, pero posteriormente se modificó el criterio y se decidió la sups resión del tratamiento en todo paciente que hubiese evoluciona do en remisión completa ininterrumpida durante 2 años.

Al finalizar el último ciclo del esquema de POMP se procedía a una nueva rotación cíclica de los 3 regímenes terapéuticos.

Durante el período 1978-1982, no se practicó punción lumbar para estudio citoquímico y análisis del sedimento del LCR de una manera rutinaria en todos los enfermos en la evaluación inicial, sino sólo en aquellos pacientes con evidencia clínica sugestiva de compromiso del SNC.

En esta época los pacientes recibieron un esquema de quimioprofilaxis al SNC a base de methotrexate a la dosis de 12 mgs. - M2SC e hidrocortisona a la dosis de 25 mgs./M2SC inmediatamente después de la obtención de la remisión y posteriormente cada --- 2 ó 3 meses. A partir de 1983 se practicó punción lumbar en todos los pacientes en la evaluación inicial, procediéndose simultáneamente al comienzo del tratamiento profiláctico al SNC mediante la aplicación de la tra. dosis de methotrexate, hidrocortisona y citosin arabinósido I.T. y una vez obtenida la remisión completa, se completó el esquema mediante la administración de triple droga intratecal, methotrexate a la dosis de 15 mgs/M2SC (dosis máxima 15 mgs.), hidrocortisona a la dosis de 15 mgs./M2SC (dosis máxima 15 mgs.) y citosin arabinósido a la dosis de 30 mgs./M2SC (dosis máxima 40 mgs.), cada 3 ó 4 días, hasta completar 4 dosis. Posteriormente se aplicó el tratamiento preventivo cada 2 ó 3 meses - antes del inicio de cada nuevo ciclo de quimioterapia múltiple - combinada secuencial. Los pacientes en quienes se documentó infiltración al SNC en el momento del diagnóstico, recibieron -----

methotrexate e hidrocortisona intratecal a las dosis señaladas - cada semana hasta la normalización del estudio citoquímico y la desaparición de las células leucémicas en el estudio del sedimento del LCR y después triple droga I.T. mensualmente hasta el -- cese electivo de la quimioterapia. Sólo un paciente recayó al - SNC durante el tratamiento de mantenimiento y recibió tratamiento de inducción local con triple droga intratecal cada 3 ó 4 días hasta completar 6 dosis y posteriormente tratamiento de mantenimiento con triple droga I.T. cada mes durante 6 meses, y luego - cada 2 meses hasta el cese electivo de la quimioterapia.



## RESULTADOS

### EDAD, SEXO, PESO Y TALLA:

La edad media de los 79 pacientes registrados en el estudio, fue de 8.5 años con una variación de 6 meses a 17 años, con una desviación estandard de 3.9 y una edad mediana de 8 años. La distribución de los casos de acuerdo a la edad, mostró un predominio en los grupos de mayor edad, observándose la mayor frecuencia en los niños de edad escolar (45.6%) y en los adolescentes (20.2%), registrándose la misma proporción para los de edad preescolar (20.2%) y la menor frecuencia en los lactantes (13.9%).

Se observaron 2 tipos de incidencia en la relación a la edad, uno a los 5 años, etapa de la vida en la cual se registraron 10 casos (12.2%) y otro entre los 10 y 12 años en donde se registraron 24 casos (30%) quedando los casos restantes distribuidos de una manera uniforme, en los otros grupos de edad. (figura No. 2).

No se observó diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó la frecuencia de leucemia aguda mieloide en función del sexo, habiéndose registrado 45 pacientes del sexo femenino (57%) y 34 del sexo masculino (43%) o sea una relación 13-10 en favor del sexo femenino.

Veintitrés de los 79 pacientes (29%) tenían a su ingreso un déficit ponderal por debajo de la percentila 3, 16 de los cuales (69.5%) correspondían al sexo femenino y 7 (30.5%) al sexo masculino.

No se observó diferencia estadísticamente significativa, cuando se comparó el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, en función del peso, de acuerdo a la frecuencia acumulada, ya que el diagnóstico se elaboró antes de los 3 meses de evolución, en una proporción similar de pacientes en ambos grupos (peso normal vs déficit ponderal < percentila 3).

En sólo 69 de los 79 pacientes se registró la talla a su ingreso, reportándose ésta por debajo de la percentila 3 en 11 de los pacientes (16%). Cuando se comparó el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, en función de la talla de acuerdo a la frecuencia acumulada, se observó una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con talla normal y el diagnóstico temprano, ya que en el 83% de los pacientes de este grupo, se había elaborado el diagnóstico antes del 3er. mes de evolución, en contraste con el grupo de pacientes con talla baja en donde sólo en el 45% se había establecido el diagnóstico antes de este lapso. (figura No. 3).

### INTERVALO ENTRE EL INICIO DE LOS SINTOMAS Y EL DIAGNOSTICO:

El intervalo medio fue de 10 semanas con rangos de 1 a 50 - semanas y una mediana de 6 semanas para todos los grupos de --- edad. En la mayoría de los casos (75%) transcurrieron menos de cuatro meses entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico. El intervalo más corto se observó en los lactantes mayores y fue de 3 semanas. No se observó diferencia estadísticamente - significativa en el intervalo entre el inicio de la sintomatolo - gía y el diagnóstico, entre los niños de mayor edad (adolescentes y escolares) y los de menor edad (preescolares y lactantes).

Al comparar el tiempo de evolución previo al diagnóstico -- en función de la clasificación citomorfológica del FAB, de acuer - do a la frecuencia acumulada, se obtuvo una diferencia estadís - ticamente significativa entre las variedades M1 y M4 vs M2, --- siendo el intervalo más corto en los primeros (M1 vs M2  $D=0.47$   $p < 0.05$ ) y (M4 vs M2  $D = 0.44$   $p < 0.05$ ) (figura No. 4).

### HALLAZGOS CLINICOS Y DE LABORATORIO:

Las características clínicas y hematológicas más relevantes en el momento del diagnóstico fueron, fiebre ( $> 38.5^{\circ}\text{C}$ ) en --- cincuenta y siete de los setenta y nueve pacientes, (74%) ----- hemorragias de diversa localización en cuarenta y dos (53%), --

siendo las más frecuentes las de tegumentos manifestadas por lesiones purpúricas, equimosis en 36 (45%) y petequias en 32 (40%) o ambas manifestaciones en 17 (22%) y en mucosas manifestadas por epistaxis en 30 (38%), gingivorragia en 10 (13%), hematemesis en 10 (13%) y hemorragia en fondo de ojo en 13 (15%) de los pacientes. Cincuenta y seis (70%) tenían adenopatías discretas (< 1 cm. de diámetro) en una ó más regiones al momento del ingreso, pero sólo en 25 de estos pacientes (31.5%) podían atribuirse indiscutiblemente al proceso leucémico siendo en 19 (24%) de crecimiento moderado (2-3 cm. de diámetro) y en 6 (7.5%) de gran tamaño (> 3 cm. de diámetro). No se observó diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes, en ambos grupos cuando se comparó el sitio de localización y la magnitud de las adenopatías, en función de la clasificación citomorfológica del FAB, agrupados en categorías (M1, M2 y M3 vs M4 y M5) de acuerdo a la frecuencia acumulada.

Cuarenta y ocho pacientes (60%) tenían hepatomegalia y 26 (33%) esplenomegalia. Cuando se comparó la magnitud de la hepatomegalia y la esplenomegalia (dimensiones registradas en centímetros bajo el reborde costal) en función de la clasificación citomorfológica del FAB, agrupados en categorías (M1, M2 y M3 vs M4 y M5) de acuerdo a la frecuencia acumulada, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa habiéndose registrado visceromegalias de mayor tamaño en las variedades con componente monocítico ( $D = 0.35$   $p < 0.01$ ). (figura 5 y 6.).

Doce pacientes (15.2%) tenían infiltración gingival en el momento del diagnóstico. Cuando se comparó la frecuencia de infiltración gingival en función de la clasificación citomorfológica del FAB agrupados en categorías (M1, M2 y M3 vs M4 y M5), se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2$  p 6.79 p < 0.05) (6/17) habiéndose reportado este signo con más frecuencia en las variedades M4 y M5. (cuadro no. 2).

Ocho de los pacientes en quienes se realizó punción lumbar en la evaluación inicial tenían infiltración al SNC en el momento del diagnóstico o sea el 10% de la población total (8/79) o el 40% de la población estudiada (8/20). Cuando se comparó la frecuencia de infiltración al SNC en función de la clasificación citomorfológica del FAB agrupados en categorías (M1, M2 y M3 vs M4 y M5), no se observó ningún tipo de asociación estadísticamente significativa, quedando los casos distribuidos en una manera uniforme en las diversas variedades M1 (37.5%), M2 (25%), M3 (12.5%) y M5 (25%). Cuando se comparó la frecuencia de infiltración al SNC en función de la edad, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes de menor edad (lactantes y preescolares) y los de mayor edad (escolares y adolescentes). Tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó la frecuencia entre lactantes vs preescolares o entre escolares vs adolescentes. (Cuadro no. 3). La cifra de leucocitos en este grupo de pacientes osciló entre 3 a 61 x 10<sup>9</sup>/L con una media de 30.7 y una mediana de 22 x 10<sup>9</sup>/L.

Tres de los ocho pacientes de este grupo no fueron evaluables en cuanto a respuesta al tratamiento, dos porque los familiares solicitaron alta voluntaria al informárseles el diagnóstico, y uno porque presentó muerte temprana antes de recibir el tratamiento de inducción de la remisión. De los cinco pacientes restantes, uno no respondió al tratamiento de inducción (falla terapéutica), 3 murieron en esta etapa de tratamiento (muerte en inducción) y sólo uno alcanzó la etapa de remisión completa.

Once pacientes (14%) tenían infiltración orbitaria la cual fue bilateral en 8 y 3 tenían además tumoración extradural en el canal raquídeo en el momento del diagnóstico. Cuando se comparó la frecuencia de infiltración orbitaria o de tumoración extradural en el canal raquídeo, en función de la clasificación citomorfológica del FAB agrupados en categorías (M1, M2 y M3 vs M4 y M5), no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Sin embargo, cuando se comparó la frecuencia de infiltración extramedular en función de la clasificación citomorfológica FAB agrupados en categorías, una que se caracteriza por la frecuencia elevada de leucemia extramedular y la otra no (M2 y M5 vs M1, M3 y M4), sí se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, con una mayor proporción de pacientes con esta complicación en el primer grupo. (Cuadro No. 4.  $\chi^2$  p 25.5 p < 0.001).

La cifra de leucocitos en este grupo de pacientes varió de 3.1 a  $430 \times 10^9/L$  con una media de 58 y una mediana de  $17.8 \times 10^9/L$ . Dos de los once pacientes de este grupo no fueron evaluables en cuanto a respuesta al tratamiento, porque los familiares solicitaron alta voluntaria al informárseles el diagnóstico. Uno no respondió al tratamiento de inducción de la remisión (falla terapéutica), cuatro fallecieron en esta etapa de tratamiento --- (muerte en inducción) y cuatro alcanzaron la remisión completa.

Setenta y uno de los pacientes (90%) tenían anemia en el momento del diagnóstico, siendo en 21 de ellos (30%) de grado IV ( $Hb. \leq 5.0 \text{ gm/dl}$ ) y en 43 (60%) de grado II y III --- --- --- (Hb.  $\geq 5.0 - 9.0 \text{ gm/dl}$ ), mientras que en los siete pacientes restantes (10%) la cifra de hemoglobina fue superior a  $11 \text{ gm/dl}$ .

La cifra de leucocitos en la biometría hemática inicial --- osciló entre 0.45 y  $430 \times 10^9/L$ , con una media de  $43 \times 10^9/L$  y una mediana de  $20 \times 10^9/L$ . Cincuenta y ocho pacientes (73.4%) --- tenían una cifra de leucocitos inferior a  $50 \times 10^9/L$ , cuarenta y siete de ellos (59.5%) menor de  $20 \times 10^9/L$  y once (14%) entre  $20$  y  $50 \times 10^9/L$ , y en los 21 restantes (26.6%), la cifra de --- leucocitos era mayor de  $50 \times 10^9/L$  oscilando en 11 de ellos --- (14%) entre  $50$  y  $100 \times 10^9/L$  y en ocho por arriba de  $100 \times 10^9/L$ .

Sesenta pacientes (76%) tenían trombocitopenia de moderada a severa ( $1-50 \times 10^9/L$ ) en el momento del diagnóstico, cuarenta

de ellos (50.7%)  $< 10 \times 10^9/L$  y en los 20 restantes (25.3%) entre  $10 - 50 \times 10^9/L$ .

Al comparar el grado de trombocitopenia en función de la clasificación citomorfológica del FAB no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

En el momento del diagnóstico tenían evidencia biológica -- de coagulación intravascular diseminada veinte pacientes (26.3%) de un total de 76 en quienes se practicó pruebas de coagulación de escrutinio completas. Cuando se comparó la frecuencia de --- coagulación intravascular diseminada en función de la clasificación citomorfológica del FAB agrupados en categorías - - - -- (M1, M2 vs M3, M4 y M5), se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, habiéndose registrado una mayor proporción de pacientes en el grupo con las variedades -- M3, M4 y M5 ( $\chi^2$  p 24.2  $p < 0.001$ ). (Cuadro No. 5).

No se observó diferencia estadísticamente significativa --- cuando se comparó la frecuencia de coagulación intravascular - diseminada en función de las variedades citomorfológicas - - -- M3 y M4, habiéndose registrado una proporción similar de pacientes en ambos grupos.

tra la distribución de los 79 ---  
 de de acuerdo a la edad y la varieu  
 ucemia aguda mieloblástica resul-  
 más frecuente (49.36%) corresponu  
 caracterizada por ausencia de --  
 2.78% a la variedad caracterizada  
 celular (M2). El 29.7% de los --  
 a mielocítica variedad citomorfo-  
 frecuencia por la variedad M4 --  
 servó ningún caso de M6 o de M7.

de asociación estadísticamente -  
 b la edad en función de la clasi-  
 e acuerdo a la frecuencia acumulau  
 yor proporción de pacientes con -  
 ad citomorfológica M5 en la lac--  
 e estadísticamente significativa.  
 Cuando se comparó la frecuencia  
 icación citomorfológica FAB agru-  
 M3 vs M4 y M5), se observó una --  
 nificativa con las LAM con compou

## FACTORES DE RIESGO EN LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE

Se integró un grupo de estudio constituido por los pacientes que fallecieron antes de recibir el tratamiento de inducción de la remisión y otros 3 grupos de acuerdo al tipo de respuesta observado en esta etapa temprana del tratamiento. Algunas características biológicas, clínicas y hematológicas relevantes registradas en el momento del diagnóstico se encuentran resumidas en los cuadros Nos. 7, 8, 9 y 10.

### MUERTE TEMPRANA

Trece de los 79 pacientes (16.4%) fallecieron antes de recibir el tratamiento de inducción de la remisión, a consecuencia de hemorragias fulminantes en el SNC, atribuibles a una alteración en el mecanismo hemostático y/o leucostasis. Nueve de los pacientes (69.2%) de este grupo tenían más de 10 años de edad y los 4 restantes (30.8%) entre 2 y 10 años de edad. Las cifras de leucocitos en el momento del diagnóstico oscilaron entre 1 y  $352 \times 10^9/L$  con una media de  $112 \times 10^9/L$  y una mediana de  $64 \times 10^9/L$ . La mayoría de los pacientes (61.5%) tenían leucocitosis (leucocitos  $> 50 \times 10^9/L$ ) y cuatro de ellos (30.8%) hiperleucocitosis (leucocitos  $> 100 \times 10^9/L$ ).

En un paciente que tenía una cifra de leucocitos de  $352 \times 10^9/L$  en la evaluación inicial, se observó un incremento

considerable s  $741 \times 10^9/L$ , en un lapso menos de 24 horas. - - -  
(Caso No. 6).

Todos los pacientes (100%) tenían células leucémicas circun-  
dantes y en casi la mitad de los casos (46%), constituían la --  
mayor parte del recuento diferencial (50-95%). La cifra de blas-  
tos varió de 0.29 a  $292 \times 10^9/L$ , con una medida de 48.5 y una  
mediana de  $24.7 \times 10^9/L$ , aunque en un paciente se observó un in-  
cremento de 292 a  $592 \times 10^9/L$  en un lapso menor de 24 horas -  
(Caso No. 6). Once de los 13 pacientes (84.6%) tenían una cifra  
de plaquetas  $< 10 \times 10^9/L$  y se observó un predominio de las va-  
riedades citomorfológicas M3 (53.8%) y M4 (23%). Todos los pa-  
cientes a excepción de uno, presentaban signos de sangrado acti-  
vo en el momento del diagnóstico y 10/13 (77%) tenían evidencia  
biológica de coagulación intravascular diseminada. Se observó  
una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia  
de los siguientes factores de riesgo de coagulación intravascu-  
lar diseminada ( $\chi^2 26 \quad p < 0.001$ ), trombocitopenia  $< 10 \times 10^9/L$  -  
( $\chi^2 6.8 \quad p < 0.01$ ), leucocitosis  $> 25 \times 10^9/L$  ( $\chi^2 3.88 \quad p < 0.05$ )  
y variedad clasificación citomorfológica FAB agrupados en cate-  
gorías M3, M4 y M5 ( $\chi^2 54 \quad p < 0.05$ ) los cuales fueron más ----  
altos en los pacientes del grupo de muerte temprana que en los  
de los 3 grupos restantes que sobrevivieron 2 ó más semanas. --  
(figura No. 9 y 10). No se observó diferencia estadísticamente  
significativa en la proporción de pacientes en ambos grupos --  
cuando se comparó la frecuencia en función del sexo o de la ---

edad agrupados en categorías de 2 a 10 años vs  $< 2 > 10$  años. Sin embargo, al realizar el análisis incluyendo solamente los pacientes de 2-10 años vs  $> 10$  años, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, habiéndose registrado una mayor proporción de pacientes  $> 10$  años en el grupo de muerte temprana. (figura No. 11). También se observó una mayor proporción de pacientes del sexo femenino en el grupo de muerte temprana, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. Tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, cuando se comparó la frecuencia en función del peso o la talla ( $< \text{ó} >$  a la percentilla 3).

Ocho pacientes (61.5%) murieron antes de cumplir 24 horas de estancia hospitalaria y los otros 5 (38.5%) fallecieron en el transcurso de la primera semana. Estos 5 pacientes tampoco recibieron quimioterapia porque estaban moribundos a su ingreso al Servicio de Hematología, 3 de ellos a consecuencia de - - - hemorragias cerebrales fulminantes acaecidos a su arribo al Instituto y en quienes la muerte parecía inminente 3 porque presentaban datos de muerte cerebral al ser dados de alta a petición de los familiares 48 horas después de su ingreso, otro por una hemorragia pulmonar masiva en combinación con septicemia y probable hemorragia intracraneana terminal y finalmente el último porque se encontraba gravemente enfermo por compromiso neurológi

co por infiltración leucémica inicial al SNC, síndrome de compresión medular por la presencia de una tumoración intrarraquídea paraespinal y bronconeumonía bilateral severa. En 11 pacientes (84.6%) la causa directa de la muerte fue la hemorragia intracraneana, complicación que se presentó como un evento aislado en 9 de los casos (69.2%) y en los 2 restantes (15.4%) asociado a procesos infecciosos, en uno de tipo sistémico (septicemia a salmonella del grupo B) y en otro de tipo localizado (bronconeumonía).

El análisis de los resultados en relación a la (carga tumoral y alteraciones de la hemostasis), ha permitido caracterizar dos subgrupos de riesgo en los pacientes del grupo de muerte temprana. Un subgrupo A (casos 1, 6, 12 y 13) en donde el mecanismo patogénico más importante de la hemorragia intracraneana probablemente fue la leucostasis e infiltración leucémica vascular cerebral, en combinación con coagulación intravascular diseminada (caso No. 6), con trombocitopenia severa (caso No. 13) y con ambas complicaciones (casos 1 y 12). Todos los pacientes de este subgrupo tenían como rasgo distintivo común en el momento del diagnóstico una evolución relativamente corta, una gran carga tumoral (variación en la cifra de leucocitos de  $190$  a  $352 \times 10^9/L$  una media de  $284$  y una mediana de  $297 \times 10^9/L$ ), numerosas células inmaduras circulantes (variación en la cifra de blastos de  $24.7$  a  $292 \times 10^9/L$ , una media de  $167$  y una mediana -

vados (variación de 26 a 34), --  
 trombocitopenia y coagulación -  
 eraciones metabólicas severas. -  
 didos en el Servicio de Urgencias  
 sca (casos No. 6 y 12), uno por  
 sión parcial y los otros 2 con  
 13), horas antes de desarrollar  
 ce. Tres de los pacientes tenían  
 citomorfológica M4 y el otro -

2,3,4,5,7,8 y 9) en donde el me  
 de de la hemorragia intracraneana  
 y de la hemorragia pulmonar ma-  
 encia de alteraciones combinadas  
 intravascular diseminada y trom-  
 pacientes de este subgrupo, tenían  
 carga tumoral pequeña o modera  
 cocitos de  $1-76 \times 10^9/L$ , con una  
 $1 \times 10^9/L$ , escasas células inma  
 la cifra de blastos de .29-67.6

## FACTORES DE RIESGO EN LA INDUCCION DE LA REMISION

Diez pacientes rehusaron continuar tratamiento en el Instituto y solicitaron alta voluntaria, antes de iniciar el tratamiento de inducción de la remisión.

De los cincuenta y seis pacientes restantes 34 (60%) alcanzaron la remisión completa, 5 (9.2%) no respondieron al tratamiento (fallas terapéuticas) y 17 (30%) fallecieron en esta etapa del tratamiento (muerte en inducción).

### MUERTE EN INDUCCION

La septicemia fue la causa directa de la muerte en 14 de los 17 pacientes (82.3%) que fallecieron en la etapa de inducción de la remisión, mientras que en los 3 restantes (18.7%) lo fue la hemorragia. En 8 (57.1%) de los 14 pacientes con diagnóstico clínico de septicemia, se confirmó el diagnóstico mediante el aislamiento en el hemocultivo del organismo responsable y en otros 2 (14.2%), aunque no se obtuvo aislamiento de la bacteria en el hemocultivo se postuló como agente probablemente causal, al estafilococo Aureus debido a la confirmación bacteriológica del mismo germen en 2 órganos distantes, como se señala en el cuadro No. 11.

En 2 (25%) de los 8 pacientes con septicemia confirmada, -- se aislaron múltiples organismos de la sangre, cuadro No. 11. En los otros 6 pacientes (42.8%) del grupo total, no se logró -- aislamiento de cepas patógenas en sangre, por lo cual se les -- clasificó como sepsis presuncionales a germen desconocido. El -- proceso septicémico se originó entre la segunda y cuarta semana en el 62.5% de los pacientes y después de la cuarta semana en -- el 37.5% de los casos.

Diez (77%) de los 13 pacientes que murieron de septicemia, presentaron además manifestaciones hemorrágicas severas asociadas como un evento terminal y aunque indudablemente contribuyeron de manera muy importante al deceso, la muerte parecía ya -- inevitable o inminente a causa del proceso infeccioso fulminante. Siete (53.8%) de los pacientes presentaron hemorragia intra craneana, 2 (15.2%) sangrado importante del tubo digestivo y -- 1 (7.7%) hemorragia pulmonar masiva, complicaciones capaces por sí solas de provocar la muerte. Nueve de los pacientes de este grupo (52.9%) tenía menos de 2 ó más de 10 años de edad y los -- 8 restantes (47.10%) entre 2 y 10 años de edad. Las cifras de -- leucocitos en el momento del diagnóstico variaron de  $1-105 \times 10^9/L$  con una media de  $33.376 \times 10^9/L$  y una mediana de  $28 \times 10^9/L$ . -- Cinco pacientes (29.4%) tenían leucocitosis (leucocitos - - - -  $> 50 \times 10^9/L$ ) y sólo 1 (5.9%) hiperleucocitosis. Dieciseis pacientes (94.1%) tenían células leucémicas circulantes y en cerca de la mitad de los casos (41.2%) constituían la mayor parte del recuento diferencial (50-88%). La cifra de blastos varió --

de 0 a  $42.8 \times 10^9/L$  con una media de 15.7 y una mediana de  $8.6 \times 10^9/L$ . Doce de los 17 pacientes (70.5%) tenían una cifra de plaquetas  $< 10 \times 10^9/L$  y un porcentaje similar presentaba signos de sangrado activo en el momento del diagnóstico. Prácticamente la mitad de los pacientes (52.9%) tenían variedades citomorfológicas (M3, M4 y M5).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre septicemia ( $< p 0.01$ ) y trombocitopenia  $< 10 \times 10^9/L$  ( $< p 0.05$ ) y muerte en inducción. (figura No. 12 y 13).

Catorce pacientes (82.3%) de este grupo se clasificaron como fallas terapéuticas tipo III y IV de Preisler, y 3 (17.6%) tipo II, ya que el estudio de médula ósea premortem todavía mostraba células leucémicas residuales después de 3 ciclos terapéuticos completos.

### TOXICIDAD AL ESQUEMA DE INDUCCION DE LA REMISION

La mielosupresión fue el efecto tóxico principal asociado al esquema de inducción de la remisión (Ad-OAP), ya que la mayoría de los pacientes presentaron reducciones importantes de los granulocitos y las plaquetas después de cada ciclo completo. -- Esto a su vez contribuyó de una manera importante a la muerte en inducción, pues el grado y duración de la granulocitopenia y la trombocitopenia no sólo incrementó la tasa de infección y -- hemorragia en esta etapa, sino que contribuyó también (granulocitopenia) a la pobre respuesta al tratamiento antibiótico en los pacientes con septicemia. A este respecto, vale la pena -- señalar que la presencia de una infección localizada (celulitis o absceso) en 3 pacientes, contribuyó de una manera negativa al control de los procesos infecciosos sistémicos. El 15% de los pacientes experimentó toxicidad gastrointestinal de moderada a severa y 4 pacientes (7%) presentaron perforación intestinal.

### FALLA TERAPEUTICA

Cuatro de los pacientes de este grupo (80%) tenían - - - - - < 2 ó > 10 años de edad y el otro 6 años de edad. Las cifras de leucocitos en el momento del diagnóstico variaron de 3 a -----  $430 \times 10^9/L$  con una media de  $120 \times 10^9/L$  y una mediana de -----  $54 \times 10^9/L$ . Tres de los pacientes (60%) tenían leucocitosis ---

(leucocitos  $> 50 \times 10^9/L$ ) y 2 (40%) hiperleucocitosis (leucocitos  $> 100 \times 10^9/L$ ). Cuatro de los pacientes (80%) tenían células leucémicas circulantes y en todos ellos, constituían la mayor parte del recuento diferencial (55-90%). La cifra de blastos varió de 0 a  $236.5 \times 10^9/L$  con una media de  $76.7 \times 10^9/L$  y una mediana de  $47.5 \times 10^9/L$ . Dos pacientes (40%) tenían una cifra de plaquetas  $< 10 \times 10^9/L$  y se observó un predominio de las variedades M1 y M2 (80%). Dos pacientes (40%) tenían signos de sangrado activo en el momento del diagnóstico, uno (20%) cursaba con un proceso septicémico asociado, uno (20%) tenía infiltración inicial al SNC y ninguno presentaba evidencia biológica de coagulación intravascular diseminada. (Cuadro No. 9).

Todos los pacientes de este grupo se clasificaron como fallas terapéuticas tipo II de Preisler por la presencia de actividad leucémica persistente después de 3 ó más ciclos terapéuticos completos.

#### REMISION COMPLETA CONTINUA

Treinta y cuatro pacientes (60%) alcanzaron la remisión completa y 5 (9.2%) no respondieron al esquema de inducción (fallas terapéuticas tipo I y II de Preisler).

Once de los 34 pacientes (32.3%) del grupo que alcanzó la remisión completa tenían 2 ó 10 años y los 23 restantes (67.6%) entre 2 y 10 años de edad. Las cifras de leucocitos en el momento del diagnóstico variaron de 1 a  $76 \times 10^9/L$  con una media de 16.176 y una mediana de  $10 \times 10^9/L$ . Tres pacientes (8.8%) tenían leucocitosis (leucocitos  $50 \times 10^9/L$ ) y ninguno hiperleucocitosis (leucocitos  $100 \times 10^9/L$ ). Casi todos los pacientes 31/34 (91.2%) tenían células leucémicas circulantes y en cerca de la cuarta parte de los casos (23.5%), constituían la mayor parte del recuento diferencial (57-98%). La cifra de blastos varió de 0 a  $53.9 \times 10^9/L$  con una media de 7.671 y una mediana de  $8.075 \times 10^9/L$ . Sólo once de los 34 pacientes (32.3%) tenían una cifra de plaquetas  $< 10 \times 10^9/L$  y se observó un predominio de las variedades citomorfológicas M1 y M2 (61.7%). La mitad de los pacientes (50%) tenían signo de sangrado activo en el momento del diagnóstico y menos del 10% evidencia biológica de coagulación intravascular diseminada.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la cifra de leucocitos y la remisión completa, ya que la tasa de remisión completa en pacientes con cifras de leucocitos  $< 25 \times 10^9/L$  fue de 73.7% (28/38) y sólo de 33.33% (6/18) en los pacientes con cifras de leucocitos  $> 25 \times 10^9/L$  ( $\chi^2$  p (2gl) 8.3 p 0.02). (figura No. 12 y 13 y cuadro No. 12).

También se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la cifra de plaquetas y la remisión completa, ya que la tasa de remisión completa en pacientes con cifras de plaquetas  $> 10 \times 10^9/L$  fue de 74.2% (23/31) y sólo de 44% (11/25) en los pacientes con cifras de plaquetas  $< 10 \times 10^9/L$  ( $\chi^2$  p 2 gl) 7.0 p 0.05).

No se observó diferencia estadísticamente significativa -- en la frecuencia de los siguientes factores de riesgo, edad, -- agrupados en categorías 2 y 10 años vs 2-10 años, sexo, coagulación intravascular diseminada y clasificación citomorfológica FAB agrupados en categorías M1 y M2 vs M3, M4 y M5 y la remisión completa. No obstante que no se observó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes 2 y 10 años y el de 2-10 años y la remisión completa, probablemente tal factor tenga importancia como indicador de valor pronóstico ya que 23/32 (71.9%) de los pacientes de 2 a 10 años de edad alcanzaron la remisión completa en contraste con sólo 11/24 (45.8%) del grupo de 2 y 10 años de edad. (Cuadro No. 12).

Por otra parte, aunque no se observó diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes en los grupos con variedades citomorfológicas M1 y M2 vs M3, M4 y M5 que alcanzaron la remisión completa, es evidente una menor respuesta en los pacientes con la variedad citomorfológica M5.

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Veintiuno de los treinta y cuatro pacientes que alcanzaron la remisión completa fueron evaluables para esta etapa de tratamiento. Trece pacientes fueron excluidos de la evaluación, por las siguientes razones: tres porque solicitaron su traslado -- a otra institución del Sector Salud en los 3 primeros meses de evolución, uno porque se descubrió en el análisis retrospectivo que había sido tratado durante 9 meses en otra institución, -- uno por diagnóstico y tratamiento equivocado (retinoblastoma -- con exenteración ocular) y 8 porque abandonaron el control mientras evolucionaban en remisión completa continua por períodos -- que variaron de 1 mes a 18/12.

La duración de la remisión completa continua en estos 21 -- pacientes se muestra en la figura No. 14. La mediana de la remisión completa continua fue de 11/12 con una variación de mes y medio a + 128/12. Hubo 12 recaídas durante el tratamiento de -- mantenimiento, 10 de ellas (83.3%) en los primeros 10 meses de evolución y 2 de ellas (16.6%) tardías antes del cese electivo de la quimioterapia (23 y 24 meses de evolución). La mitad de los pacientes con recaída temprana recayeron antes de los 6/12 de evolución y tuvieron como rasgo distintivo común, una inducción de la remisión lenta ya que todos requirieron 3 ó 4 ciclos completos. El sitio de la recaída fue la médula ósea en 9 casos

(42.8%), la médula ósea y el sistema nervioso central en 2 casos (9.5%) y el sistema nervioso central en 1 caso (4.7%). Dos pacientes (9.5%) fallecieron en esta etapa por complicaciones (muerte en remisión), uno al mes y medio por una gingivoestomatitis herpética y bronconeumonía bilateral severa y el otro a los 16/12 de evolución por una neumonitis intersticial. (Cuadro No. 13). Ninguno de los pacientes con recaída a la médula ósea tuvo una 2a. remisión completa continua, muriendo la mayoría poco tiempo después de la recaída. Sólo el paciente con una recaída aislada al sistema nervioso central tuvo una 2a. remisión completa continua prolongada, después de un tratamiento de inducción de la remisión con 6 dosis de triple droga intratecal en el transcurso de 3 semanas y methotrexate a dosis intermedias a la dosis de 500 mgs/M<sup>2</sup>SC con nueva aplicación de triple droga intratecal y rescate con leucovorina como esquema de consolidación. Posteriormente recibió triple droga intratecal cada mes durante 6/12 posteriormente cada 2 meses hasta el cese electivo de la quimioterapia. La incidencia de recaída al sistema nervioso central como primer evento (4.7%), es baja si se le compara con la incidencia de infiltración inicial al sistema nervioso central detectada en el momento del diagnóstico (10%).

Ocho pacientes (38%) alcanzaron la etapa de cese electivo de la quimioterapia, uno después de 36/12 de remisión completa ininterrumpida, 6 después de 24/12 de remisión completa continua

uno después de una de 24/12 de evolución en 2a. remisión completa continua después de una recaída aislada al sistema nervioso central a los 10/12 de evolución (Figura No. 14). Este último paciente presentó una dudosa recaída al sistema nervioso central (estudio citoquímico de LCR con pleocitosis discreta, 12 - células a expensas de mononucleares 100%, y presencia dudosa de blastos en el análisis del sedimento) 13/12 después de la suspensión electiva de la quimioterapia.

Ante la posibilidad de reanudar nuevamente el tratamiento - de confirmarse la sospecha de recaída al sistema nervioso central y debido a problemas de índole económico, los familiares - solicitaron traslado a otra institución del Sector Salud, ignorándose la evolución subsecuente. Otro paciente recayó a la médula ósea 6/12 después de la suspensión de la quimioterapia y no respondió al esquema de reinducción, abandonando el control 2/12 más tarde, con actividad leucémica persistente. Los otros 6 sobrevivientes prolongados evolucionaron en remisión completa continua hastafinales de febrero de 1989, fecha de esta revisión, por periodos que varían de 40 a 128/12 de remisión completa continua y de 16 a 92/12 después del cese electivo de la quimioterapia. (figura No. 14).

Un rasgo distintivo común de los pacientes cuya duración de la remisión completa continua fue de  $\geq 8/12$  fue una citorreducción más rápida en la etapa de inducción de la remisión, ya que el 66.6% de este grupo de pacientes requirió 2 ciclos completos o menos y el 33.3% 3 ciclos para la obtención de la remisión. En el cuadro No. 14 se muestran las características de los 21 pacientes evaluables para la duración de la remisión completa continua. Dado el número pequeño de pacientes evaluables para esta etapa del tratamiento, no fue posible el análisis estadístico. Sin embargo, se observa una tendencia a una mejor respuesta en los pacientes en el grupo de 2 a 10 años de edad y con variedad citomorfológica M3.

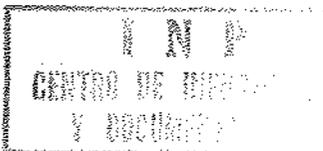
**D I S C U S S I O N**

---

## DISCUSION

Es evidente en base al análisis de los resultados del presente estudio, que uno de los problemas más serios de los niños con LAM es el alto índice de deserciones (26.5%), un problema similar a lo observado en pacientes con LAL, aunque apenas la mitad de la magnitud que en esta condición, probablemente debido a la tasa de mortalidad temprana más alta observada. Sin duda el principal obstáculo responsable del porcentaje elevado de abandonos del tratamiento es el factor económico por el alza explosiva y constante del costo del tratamiento antileucémico integral registrado durante la última década (agentes citotóxicos, antibióticos, antivíricos, antimicóticos, sangre y sus derivados, etc) y de la vida (transportación, alojamiento y alimentación) especialmente en lo que concierne a los pacientes foráneos. Otro factor importante es el social y cultural pues muchos pacientes provienen de comunidades rurales o marginadas donde la pobreza, la ignorancia y la insalubridad determinan o condicionan patrones o pautas de conductas equivocados sobre el origen de las enfermedades y sobre la forma de controlarlas o curarlas.

La desnutrición calórico-proteica es una condición prevalente en países en vías de desarrollo como el nuestro, (.) por lo



qual se investigó su probable participación en relación al diagnóstico temprano y en la respuesta al tratamiento.

La deceleración en el crecimiento y desarrollo físicos, constituye una manifestación universalmente observada de desnutrición en los niños. El peso es una medida más lábil, se pierde o se recupera en poco tiempo por la acción de una mala ó buena alimentación y valorado en función de la talla da una somera y rápida información sobre el estado actual de nutrición ( ). Se puede conjeturar que la pérdida de peso no tenga una importante consecuencia clínica en lo que se refiere a retraso en la elaboración del diagnóstico de certeza, porque tal vez sea la expresión clínica de una desnutrición aguda o subaguda ocasionada por el padecimiento. La presencia de talla baja sin embargo, traduciría una desnutrición calórico-proteica crónica no vinculada a la leucemia aguda sino a la(s) causa(s) que le dieron origen, ejerciendo una influencia negativa en la detección oportuna del padecimiento.

Respecto a su papel como factor adicional de predicción del riesgo en cuanto a la probabilidad de muerte temprana o de obtención de la remisión, en el presente estudio no se le demostró ningún valor pronóstico.

Al comparar los resultados de la distribución de los subtipos de LAM hemos encontrado algunas diferencias interesantes -- respecto a series reportadas por otros autores (4, 15, 26, 27). Si bien, la prevalencia de leucemia aguda mieloblástica es similar a lo informado por la mayoría de dichos autores, nosotros -- encontramos un porcentaje muy elevado de la variedad citomorfológica M3 y muy bajo para las variedades M4 y M5. Una posible explicación radica en los criterios de clasificación, ya que en nuestro estudio nunca se practicaron determinaciones de losozima sérica o urinaria y sólo en la etapa final se pudieron llevar a cabo las reacciones citoquímicas, pruebas que han resultado -- determinantes para precisar el diagnóstico citomorfológico en diversos estudios, sobre todo entre aquellas variedades en las cuales frecuentemente existe algún tipo de discrepancia como la M1 y M2, M2 y M4 ó M3 y M5. En ocasiones puede existir cierto grado de dificultad para la diferencia entre M2 y M3, que no -- fue el caso en nuestro estudio en donde hubo un consenso casi -- unánime para el diagnóstico de la LAM (M3), pues la mayoría de los estudios de médula ósea presentaban los 2 rasgos distintivos característicos principales, es decir, una substitución completa de los elementos normales de la médula ósea, por premyelocitos hipergranulares anormales y la presencia de células con múltiples bastones de Auer, en ocasiones dispuestos en manojos (células "astilladas" o Faggots).

Una explicación más probable parece ser la relacionada a diferencias raciales como ya ha sido informada en nuestro país respecto a la LAL ( ) y como sugieren otros estudios en relación a la LAM en donde la prevalencia de LAM M3 es bastante similar a la de nuestra casuística.

Desde hace muchos años se sospechaba que las leucemias agudas no eran enfermedades homogéneas, conclusión a la que se había llegado tanto por las notables variaciones observadas en las características citomorfológicas y citoquímicas de los blastos, en ambas variedades de leucemias agudas pese a ciertos rasgos distintivos comunes, como por el diferente comportamiento biológico.

Un hallazgo interesante a este respecto fue la diferencia en el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico entre algunas variedades de LAM, lo que parece reflejar expresiones variables de la misma alteración subyacente, la proliferación maligna de las leucemias agudas mielocíticas, explicables por diferencias en la cinética y en la maduración, condicionando cuadros clínicos característicos y diferentes respuestas al tratamiento. Esta hipótesis explicaría la evolución corta, la hiperleucocitosis, el rápido incremento en las cifras de leucocitos, reflejo de un tiempo de duplicación muy corto, las tasas elevadas de mortalidad temprana, de algunos tipos de leucemias

(M3, M4 y M5), como ha sido informado recientemente. Nuestros -- datos en el subgrupo A de muerte temprana, apuntan también en el mismo sentido.

En el presente estudio se documentaron algunas correlaciones previamente establecidas como LAM M3 y coagulación intravascu-- lar diseminada, infiltración gingival en LAM M4 y M5 (leucemia - extramedular) y presencia de cloroma retroorbitario en M2.

Los resultados al tratamiento pueden considerarse satisfacto<sub>u</sub> rios dada la poca experiencia en nuestro medio y sugiere la nece<sub>u</sub> sidad de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la tasa de cese electivo de la quimioterapia.

## CONCLUSIONES

### CONCLUSIONES

- 1) Alta tasa de muerte temprana.
- 2) Presencia de coagulación intravascular diseminada en variedad citomorfológica M3, y M4.
- 3) Predominio de las formas citomorfológicas mieloides M1, M2, M3 sobre las formas monocíticas M4 y M5.
- 4) Infiltración temprana al sistema nervioso central en las formas monocíticas independientemente de la carga tumoral.
- 5) El mayor porcentaje de pacientes de muerte temprana antes del inicio de la quimioterapia es debido a sangrados a nivel del sistema nervioso central, coagulación intravascular diseminada y carga tumoral, contrastando con los de sobrevivencia mayor de 2 semanas en los cuales la principal causa de muerte es la septicemia.
- 6) La mayor tasa de muerte en remisión se presenta dentro de los 24 meses de la remisión y la curva de sobrevida posterior a la suspensión electiva de la quimioterapia se mantiene estable después de los 30 meses.
- 7) Se debe hacer un diagnóstico precoz para el inicio del tratamiento antes de que se presenten las complicaciones (sobre todo coagulación intravascular diseminada).
- 8) Deberán buscarse otros esquemas de tratamiento que puedan mejorar la sobrevida.

- 9) Establecer grupos cooperativos a nivel nacional con el fin de evaluar las diferentes experiencias de los centros donde se maneje este tipo de leucemias.

A N E X O S

CUADRO No. 1 FRACASO EN LA INDUCCION DE LA REMISION EN LA --  
L. A. M.

---

1. Falla para producir hipocelularidad medular en cualquier momento durante la quimioterapia, y el mecanismo es por resistencia de las células leucémicas al agente quimioterápico.
2. Se consigue hipocelularidad medular, pero antes de 4 semanas se observa nuevo crecimiento de células leucémicas en la médula ósea. El mecanismo puede incluir población celular de una estirpe leucémica resistente a los quimioterápicos, un alto grado de proliferación de las células residuales leucémicas, o una cantidad insuficiente de células leucémicas muertas.
3. Los pacientes sobreviven por más de 4 semanas con médula hipocelular en sangre periférica no se detectan células leucémicas. El mecanismo se explica por células leucémicas sensibles a la quimioterapia pero con células totipotenciales medulares en cantidad muy disminuida, que no alcanzan a repoblar la médula ósea.
4. Los pacientes mueren con una médula ósea hipocelular y sin evidencia de leucemia residual. Las células son sensibles a la quimioterapia, pero la celularidad medular normal es insuficiente.

5. Los pacientes mueren en menos de 7 días después de suspender la terapia de inducción. Representa una situación en la que los efectos antileucémicos del régimen no pueden ser superados.

\* PREISLER.

CUADRO No. 2. FRECUENCIA DE INFILTRACION GINGIVAL EN FUNCION DE LA CLASIFICACION CITOMORFOLOGICA FAB.

| FAB   | PAC. CON INFILTRACION GINGIVAL | PAC. SIN INFILTRACION GINGIVAL | T O T A L |
|-------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|
| M1    | 4                              | 17                             | 21        |
| M2    | 1                              | 17                             | 18        |
| M3    | 1                              | 22                             | 23        |
| M4    | 3                              | 7                              | 10        |
| M5    | 3                              | 4                              | 7         |
| TOTAL | 12                             | 67                             | 79        |

M1, M2, M3 vs M4, M5

$\chi^2$  p = 6.79

p = < 0.05

CUADRO No. 3 INFILTRACIÓN AL SNC

|   | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | TOTAL |
|---|----|----|----|----|----|-------|
| Número de pacientes<br>infiltración SNC (+) | 2  | 3  | 1  | 0  | 2  | 8     |
| Número de pacientes<br>infiltración SNC (-) | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 12    |
| T O T A L                                   | 5  | 6  | 3  | 2  | 4  | 20    |
| =====                                       |    |    |    |    |    |       |
| E D A D:                                    |    |    |    |    |    |       |
| Lactante                                    | 0  | 0  | 0  | 0  | 2  | 2     |
| Pre-escolar                                 | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  | 1     |
| Escolar                                     | 1  | 1  | 0  | 0  | 0  | 2     |
| Adolescentes                                | 1  | 1  | 1  | 0  | 0  | 3     |
| T O T A L                                   | 2  | 3  | 1  | 0  | 2  | 8     |
| =====                                       |    |    |    |    |    |       |
| LEUCOCITOS x 10 <sup>9</sup> /L:            |    |    |    |    |    |       |
| < 25  | 0  | 3  | 1  | 0  | 0  | 4     |
| 25 - 50                                     | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1     |
| > 50  | 2  | 0  | 0  | 0  | 1  | 3     |
| T O T A L                                   | 2  | 3  | 1  | 0  | 2  | 8     |
| =====                                       |    |    |    |    |    |       |

CUADRO No. 4 INFILTRACION A ORBITA O AL CANAL RAQUIDEO

|                                 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | T O T A L |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|-----------|
| Número de pacientes             | 0  | 8  | 1  | 0  | 2  | 11        |
| EDAD                            |    |    |    |    |    |           |
| Lactantes                       | 0  | 0  | 0  | 0  | 2  | 2         |
| Pre-escolar                     | 0  | 3  | 0  | 0  | 0  | 3         |
| Escolares                       | 0  | 3  | 0  | 0  | 1  | 4         |
| Adolescentes                    | 0  | 1  | 1  | 0  | 0  | 2         |
| T O T A L                       | 0  | 7  | 1  | 0  | 3  | 11        |
| =====                           |    |    |    |    |    |           |
| LEUCOCITOS x 10 <sup>9</sup> /L |    |    |    |    |    |           |
| < 25                            | 0  | 6  | 1  | 0  | 0  | 7         |
| 25-50                           | 0  | 0  | 0  | 0  | 2  | 2         |
| > 50                            | 0  | 1  | 0  | 0  | 1  | 2         |
| T O T A L                       | 0  | 7  | 1  | 0  | 3  | 11        |
| =====                           |    |    |    |    |    |           |

M1, M2 y M3 vs M4 y M5 p.n.s.

M1, M3 y M4 vs M2 y M5

$\chi^2$  p = 25.5 p < 0.001

CUADRO No. 5. FRECUENCIA DE CID EN FUNCION A LA CLASIFICACION CITOMORFOLOGICA FAB.

| FAB   | PACIENTES CON CID | PACIENTES SIN CID | T O T A L |
|-------|-------------------|-------------------|-----------|
| M1    | 0                 | 19                | 19        |
| M2    | 2                 | 16                | 18        |
| M3    | 14                | 9                 | 23        |
| M4    | 3                 | 6                 | 9         |
| M5    | 1                 | 6                 | 7         |
| TOTAL | 20                | 56                | 76        |

M1, M2 vs M3, M4 y M5

$\chi^2 p = 24.2$

$p < 0.001$

CUADRO No. 6 DISTRIBUCION DE LAM DE ACUERDO A LA E D A D

| EDAD y FAB en LAM |    |    |    |    |    |       |      |
|-------------------|----|----|----|----|----|-------|------|
| E D A D           | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | TOTAL |      |
| Lactante menor    | 2  | 2  | 1  | 1  | 2  | 8     | 0.10 |
| Lactante mayor    | 1  | 0  | 1  | 1  | 0  | 3     | 0.04 |
| Preescolar        | 3  | 3  | 6  | 3  | 1  | 16    | 0.20 |
| Escolar           | 12 | 10 | 8  | 3  | 3  | 36    | 0.46 |
| Adolescentes      | 3  | 3  | 7  | 2  | 1  | 16    | 0.20 |
| T O T A L         | 21 | 18 | 23 | 10 | 7  | 79    |      |

(26.58%)(22.78%)(29.11%)(12.66%)(8.86%)

$$\chi^2 = 12.3 \quad p < 0.025$$

CUADRO No. 7. MUERTE ANTES DE INDUCCION

| CASO NUM. | EDAD         | SEXO | FAB | CTA. LEUC. x10 <sup>9</sup> /L. | PLAO. x10 <sup>9</sup> /L. | BLASTOS % | BLASTOS x10 <sup>9</sup> /L. | CID | SANGRADO ACTIVO | INFECCION (S) LOCALIZADA | SNC       | CAUSA - DE MUERTE                                 |
|-----------|--------------|------|-----|---------------------------------|----------------------------|-----------|------------------------------|-----|-----------------|--------------------------|-----------|---|
| 1         | 10a          | F    | M3  | 349                             | <10                        | 20        | 69,800                       | +   | +               | No                       | No        | NR HIC  |
| 2         | 13a          | F    | M3  | 1                               | <10                        | 29        | 290                          | +   | -               | No                       | Celulitis | NR HIC+BNM  |
| 3         | 12a          | M    | M3  | 6                               | <10                        | 95        | 5,700                        | +   | +               | No                       | No        | NR HIC  |
| 4         | 10a          | M    | M3  | 4                               | <10                        | 50        | 2,000                        | +   | +               | No                       | No        | NR HIC  |
| 5         | 7a           | F    | M2  | 22                              | <10                        | 4         | 880                          | +   | +               | Si                       | No        | NR HP y PROB. HIC y S.                            |
| 6         | 4a           | F    | M4  | 352                             | 37.5                       | 83        | 292.160                      | +   | +               | No                       | No        | NR HIC  |
|           |              |      |     | 741                             |                            | 80        | 592.960                      |     |                 |                          |           |   |
| 7         | 10a          | F    | M2  | 11                              | <10                        | 80        | 18,800                       | +   | +               | No                       | No        | NR HIC  |
| 8         | 5a           | F    | M3  | 64                              | <10                        | 40        | 25,600                       | +   | +               | Si                       | No        | NR HIC+S  |
| 9         | 15a          | F    | M3  | 76                              | <10                        | 89        | 67,640                       | +   | +               | No                       | Celulitis | NR HIC  |
| 10        | 13a          | M    | M1  | 55                              | 75                         | 86        | 47,300                       | No  | +               | No                       | No        | + BNM+S. HIPER TENSION EN- DOCRANEANA + S.C. MED. |
| 11        | 11a<br>11/12 | M    | M3  | 80                              | <10                        | 30        | 24,000                       | No  | +               | No                       | No        | NR HIC  |
| 12        | 8a<br>2/12   | F    | M4  | 190                             | <10                        | 13        | 24,700                       | +   | +               | No                       | No        | NR HIC  |
| 13        | 11a<br>1/12  | F    | M4  | 245                             | <10                        | 25        | 61,250                       | No  | +               | No                       | No        | NR HIC  |

Citocrito

Transfusión

Cifra de leucocitos

Cifra de plaquetas

|       |                       |  |  |
|-------|-----------------------|--|--|
| 31    | P.G.                  | Variación 1 - 352 x 10 <sup>9</sup> /L | <10 x 10 <sup>9</sup> /L (11/13) 84.6% |
| 34-53 | Sangre total fresca   | Medio 111.9 x 10 <sup>9</sup> /L       | Edad > 10 años (9/3) 69.2%             |
| 30    | Exanguineotransfusión | Mediana 64 x 10 <sup>9</sup> /L        |  |
| 26    | P.G.                  | > 50 x 10 <sup>9</sup> /L 8/13 (61%)   |  |
|       |                       | > 100 x 10 <sup>9</sup> /L 4/13 (30%)  |  |

| CASO NUM. | EDAD | SEXO | FAB | CTA LEUC. x10 <sup>9</sup> /L | PLAQ. x10 <sup>9</sup> /L | BLASTOS % | BLASTOS x10 <sup>9</sup> /L | SANGRADO CID | INFECCION (S) LOCALIZADA | CAUSA - DE MUERTE |
|-----------|------|------|-----|-------------------------------|---------------------------|-----------|-----------------------------|--------------|--------------------------|-------------------|
|-----------|------|------|-----|-------------------------------|---------------------------|-----------|-----------------------------|--------------|--------------------------|-------------------|

Cifra de blastos

Variación 290 - 292 x 10<sup>9</sup>/L

Medio 48.5 x 10<sup>9</sup>/L

Mediana 24.7 x 10<sup>9</sup>/L

CUADRO No. 8 MUERTE EN I N D U C C I O N

|    |             |   |    |     |     |    |        |    |    |    |           |                                   |          |
|----|-------------|---|----|-----|-----|----|--------|----|----|----|-----------|-----------------------------------|----------|
| 15 | 4a<br>11/12 | F | M3 | 4.5 | 80  | 19 | 855    | Si | Si | Si | No        | No                                | HIC + S. |
| 16 | 9a<br>1/12  | M | M5 | 6.5 | <10 | 0  | 0      | Si | Si | Si | Celulitis | Prob. S. y perforación intestinal |          |
| 17 | 10a         | F | M1 | 30  | 150 | 88 | 26,400 | No | No | Si | Celulitis | "                                 |          |

Cifra de leucocitos

Cifra de plaquetas

Cifra de blastos

Variación 1-105 x 10<sup>9</sup>/L <10 x 10<sup>9</sup>/L 12/17 (70.5%) Variación 0- 42.8 x 10<sup>9</sup>/L

Media 33.3 x 10<sup>9</sup>/L Edad >10años 6/17 (35.2%) Media 15.6 x 10<sup>9</sup>/L

Mediana 28 x 10<sup>9</sup>/L Mediana 8.6 x 10<sup>9</sup>/L

> 50 x 10<sup>9</sup>/L 5/17 (29.4%)

>100 x 10<sup>9</sup>/L 1/17 ( 5.8%)

CUADRO No. 9 FALLAS TERAPEUTICAS

| CASO NUM. | EDAD        | SEXO | FAB | CTA <sub>9</sub> LEUC. $\times 10^9/L$ | PLAQ. $\times 10^9/L$ | BLAST. % | BLASTOS $\times 10^9/L$ | CID | SANGRADO ACTIVO | (S) | INFECCION LOCALIZADA | S N C |
|-----------|-------------|------|-----|--|-----------------------|----------|-------------------------|-----|-----------------|-----|----------------------|-------|
| 1         | 10a<br>6/12 | M    | M1  | 54                                     | 100                   | 88       | 47,520                  | No  | No              | No  | Celulitis            | (+)   |
| 2         | 6a          | M    | M2  | 106                                    | <10                   | 90       | 95,400                  | No  | No              | No  | No                   | NR    |
| 3         | 1a<br>6/12  | F    | M4  | 3                                      | <10                   | 0        | 0                       | No  | Si              | Si  | No                   | NR    |
| 4         | 12a<br>6/12 | M    | M2  | 430                                    | 37.5                  | 55       | 236,500                 | No  | No              | No  | No                   | NR    |
| 5         | 11a<br>6/12 | F    | M1  | 7                                      | 25                    | 60       | 4,200                   | No  | Si              | No  | No                   | NR    |

Cifra de leucocitos

Variación 3-430  $\times 10^9/L$   
 Media 120  $\times 10^9/L$   
 Mediana 54  $\times 10^9/L$

Cifra de blastos

Variación 0-236.5  $\times 10^9/L$   
 Media 76.7  $\times 10^9/L$   
 Mediana 47.5  $\times 10^9/L$

=====

CUADRO No. 11. PACIENTES CON SEPTICEMIAS CON CONFIRMACION BACTERIOLOGICA.

---

- Caso 5. Klebsiella enterobacter
- Caso 6. Klebsiella enterobacter
- Caso 7. Gingivoestomatitis- Estafilococo Aureus, E. Coli, Candida Sp.  
Absceso en sitio de cateter- Estafilococo Aureus, Candida Sp.
- Caso 8. Estafilococo Aureus coag.(+), Pseudomonas Sp, Aeromonas Shigelloides
- Caso 10. Lysteria Monocytogenes.
- Caso 12. Klebsiella Enterobacter.
- Caso 13. Hafnia Alvei.
- Caso 15. Aeromonas Shigelloides  
S. Liquefaciens
- Caso 16. Gingivoestomatitis, Estafilococo Aureus.  
Absceso antebrazo izquierdo, Estafilococo Aureus.
- Caso 17. Estafilococo Aureus coag. (+).
-

CUADRO No. 12. FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO Y TASA DE REMISIONES COMPLETAS EN PACIENTES CON LAM.

|                           |                           |                |                |                                |
|---------------------------|---------------------------|----------------|----------------|--------------------------------|
| D. A. D.                  | < 2 años                  | 2/16           | 33.3%          | $\chi^2$ p (2 gl) 5.2 n.s.     |
|                           | 2-10 años                 | 23/32          | 71.9%          |                                |
|                           | > 10 años                 | 9/18           | 50.0%          |                                |
|                           | 2-10 años                 | 23/32          | 71.9%          |                                |
|                           | < 2a y > 10 a             | 11/24          | 45.8%          |                                |
| E. X. O.                  | MASCULINO                 | 15/26          | 57.9%          |                                |
|                           | FEMENINO                  | 19/30          | 63.5%          |                                |
| EUCOCITOS $\times 10^9/L$ |                           |                |                |                                |
|                           | < 25                      | 28/38          | 73.7%          | $\chi^2$ p 8.3 (2 gl) p < 0.02 |
|                           | > 25                      | 6/18           | 33.3%          |                                |
| AB                        | M1                        | 12/19          | 63.1%          | $\chi^2$ p 2.0 n.s.            |
|                           | M2                        | 9/14           | 64.3%          |                                |
|                           | M3                        | 7/10           | 70.0%          |                                |
|                           | M4                        | 4/ 6           | 66.6%          |                                |
|                           | M5                        | 2/ 7           | 28.6%          |                                |
|                           | M1 y M2<br>M3, M4<br>y M5 | 21/33<br>13/23 | 63.6%<br>56.5% |                                |
| LAQUETAS                  |                           |                |                |                                |
|                           | < 10,000                  | 11/25          | 44.0%          | $\chi^2$ p (2gl) 7.0 p < 0.05  |
|                           | > 10,000                  | 23/31          | 74.2%          |                                |
| SID                       |                           |                |                |                                |
|                           | SI                        | 3/ 6           | 50.0%          | $\chi^2$ p 1.6 n.s.            |
|                           | No                        | 31/50          | 62.0%          |                                |
| SEPTICEMIA                |                           |                |                |                                |
|                           | SI                        | 11/26          | 42.3%          | $\chi^2$ p (2gl) 12.9 p < 0.01 |
|                           | No                        | 23/30          | 76.7%          |                                |



CUADRO No. 13. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO  
EVENTOS

|           |   |           |        |
|-----------|---|-----------|--------|
| RMO       | - | 9/12..... | 42.8%  |
| RMD + SNC | - | 2/21..... | 9.5%   |
| RSNC      | - | 1/21..... | 4.7%   |
| MR        | - | 2/21..... | 9.5%   |
| RCC       | - | 7/21..... | 33.33% |

DE LA REMISION COMPLETA CONTINUA.

|               | CESE ELECTIVO DE QT. | NUM. TOTAL | PORCENTAJE |
|---------------|----------------------|------------|------------|
| SEXO M        | 3                    | 9          | 33.33%     |
| F             | 4                    | 12         | 33.33%     |
| EDAD < 2      | 0                    | 1          | 0          |
| 2-10          | 6                    | 15         | 40         |
| >10           | 1                    | 5          | 20         |
| LEUCOC < 25   | 6                    | 19         | 31.6 %     |
| >25           | 1                    | 2          | 50         |
| CLASIFICACION |                      |            |            |
| FAB M1        | 1                    | 8          | 12.5 %     |
| M2            | 1                    | 4          | 25         |
| M3            | 3                    | 5          | 60         |
| M4            | 1                    | 2          | 50         |
| M5            | 1                    | 2          | 50         |

FIGURA NO. 1

FIGURA 1  
TRATAMIENTO LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA INDUCCION DE LA REMISION  
AD-DAP

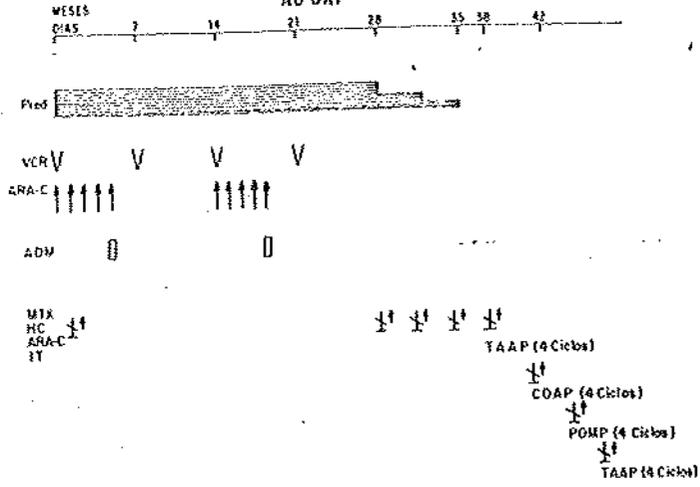


FIGURA NO. 2

FIGURA 2  
DISTRIBUCION DE 79 CASOS DE LAM DE ACUERDO A EDAD Y SEXO

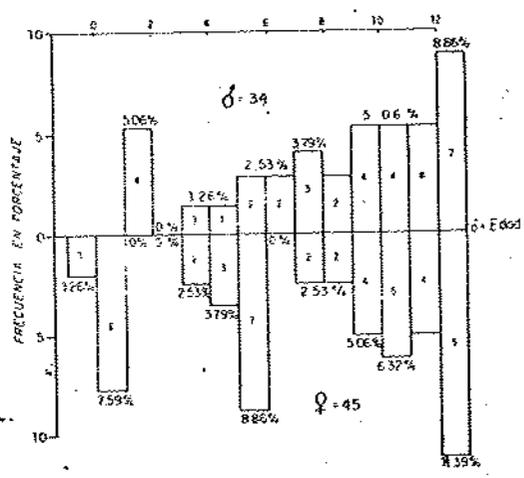


FIGURA NO. 3

FIGURA 3  
 PROPORCION DE ACUERDO A LA FRECUENCIA ACUMULADA  
 DE NIÑOS CON TALLA INFERIOR Y SUPERIOR AL 3- PORCENTIL  
 AL TIEMPO DE DETECCIÓN DE LAM

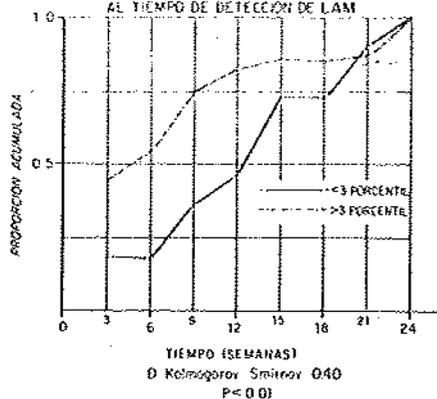


FIGURA NO. 4

FIGURA 4  
 INTERVALO ENTRE EL INICIO DE LA SINTOMATOLOGIA Y EL DIAGNOSTICO  
 DE ACUERDO A LA FRECUENCIA ACUMULADA  
 Kolmogorov-Smirnov

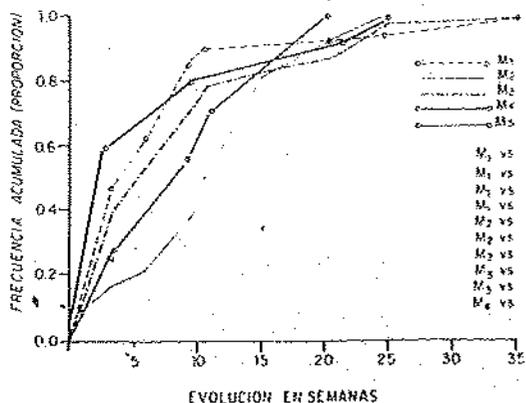


FIGURA NO. 5

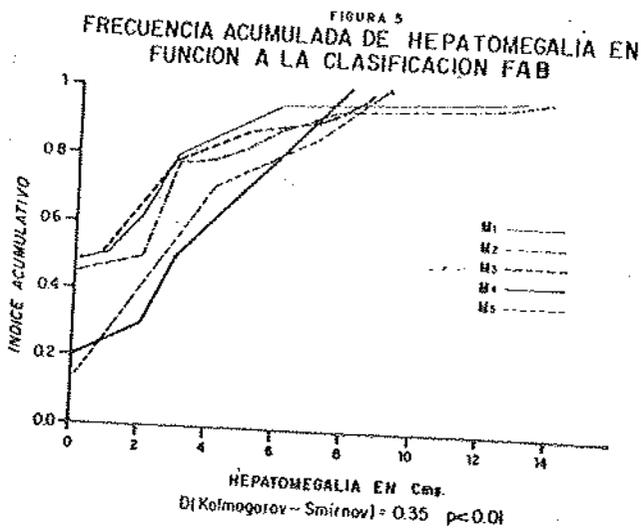


FIGURA NO. 6

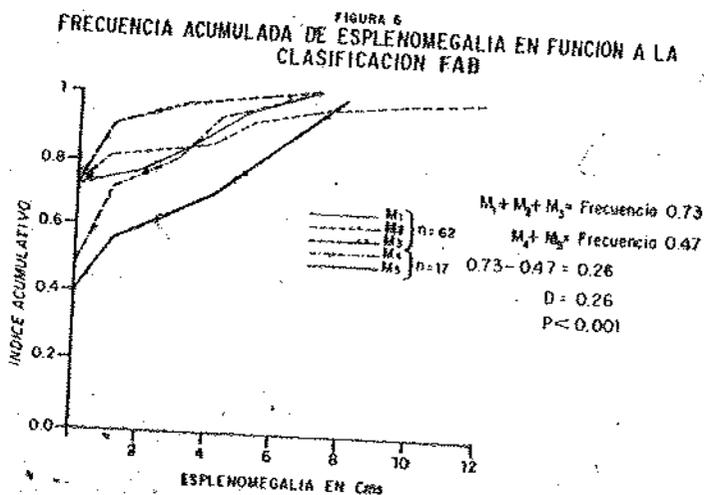


FIGURA NO. 7

FIGURA 7  
FRECUECIA DE LAS VARIIDADES CITOMORFOLOGICAS  
DEL FAB DE ACUERDO A LA EDAD

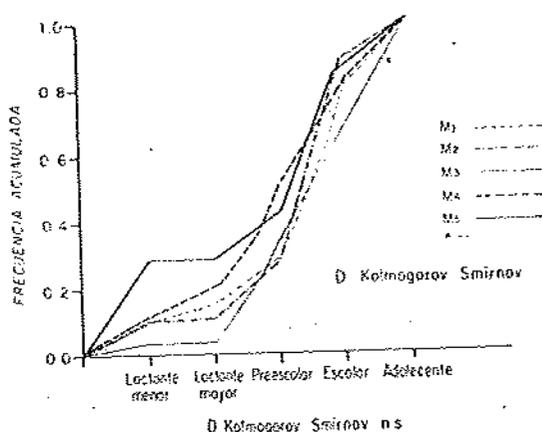
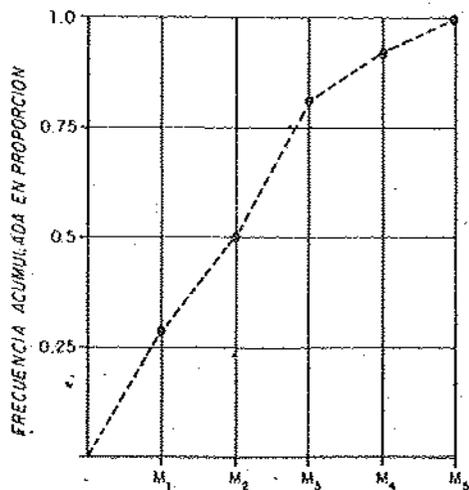


FIGURA NO. 8

FIGURA 8  
FRECUECIA OBSERVADA DE NIÑOS CON LAM EN  
RELACION A LA CITOMORFOLOGIA DEL FAB



Formas Citomorfológicas

$\chi^2(4g) = 12.3 \quad P < 0.025$

FIGURA NO. 9

FIGURA 9

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON LAM DE MUERTE TEMPRANA vs PACIENTES CON SOBREVIVENCIA MAYOR DE 2 SEMANAS CON RESPECTO A C.I.D., LEUCOCITOS, SEPSIS Y CUENTA PLAQUETARIA

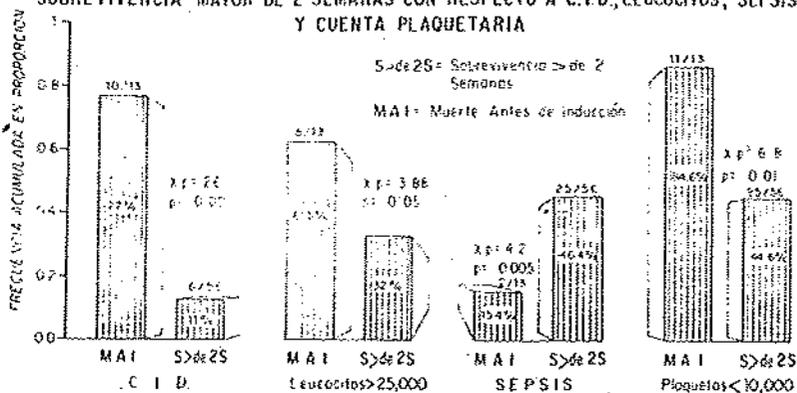


FIGURA NO. 10

FIGURA 10

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON LAM DE MUERTE TEMPRANA vs SOBREVIVENCIA  $\geq$  2 SEMANAS CON RESPECTO A F.A.B AGRUPADO EN CATEGORIAS

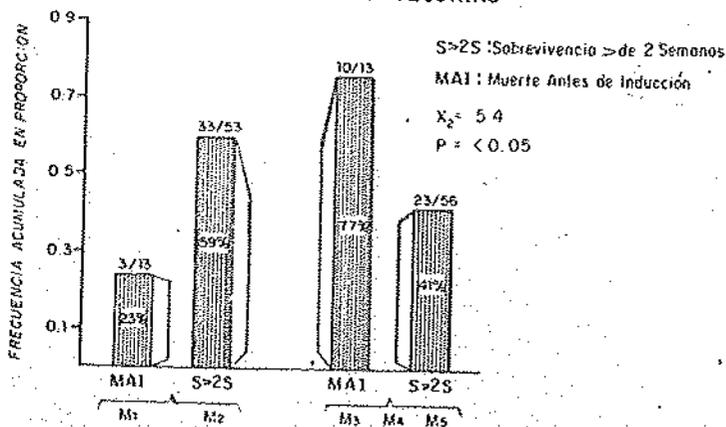


FIGURA NO. 11

FIGURA 11  
FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON LAM DE MUERTE TEMPRANA  
vs PACIENTES CON SOBREVIVENCIA MAYOR DE 2 SEMANAS CON RESPECTO  
A EDAD

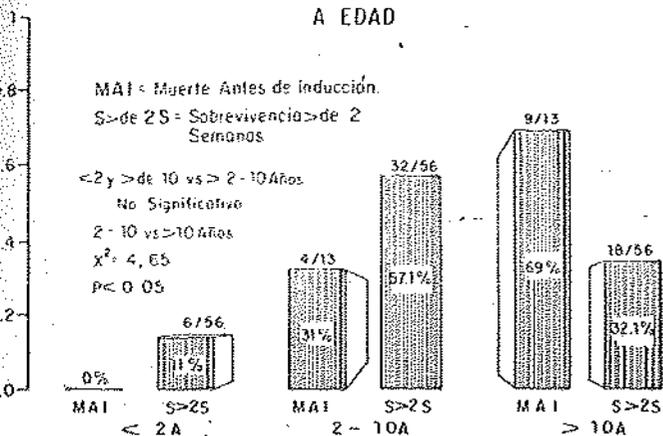


FIGURA NO. 12

FIGURA 12  
FACTORES DE RIESGO Y RESPUESTA OBSERVADA AL TRATAMIENTO  
DE INDUCCION DE LA REMISION

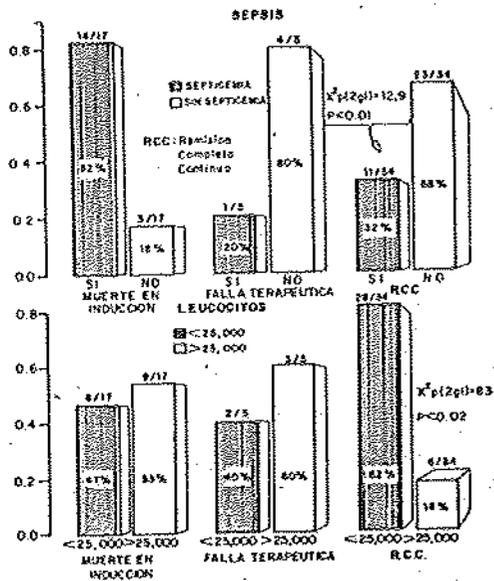


FIGURA NO. 13

FACTORES DE RIESGO Y RESPUESTA OBSERVADA AL TRATAMIENTO DE INDUCCION DE LA REMISION

PLAQUETAS

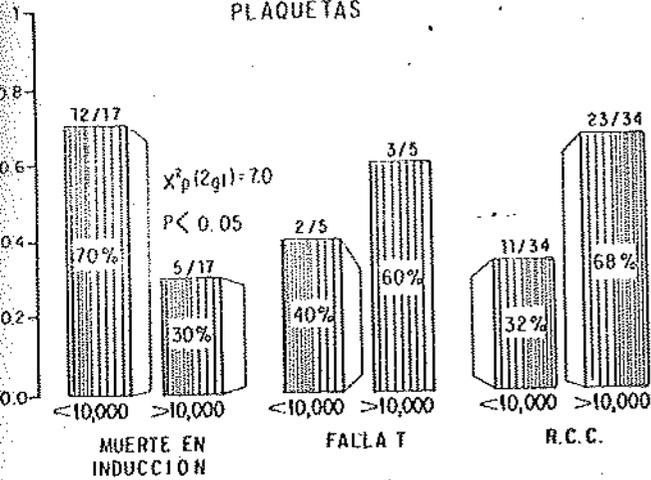
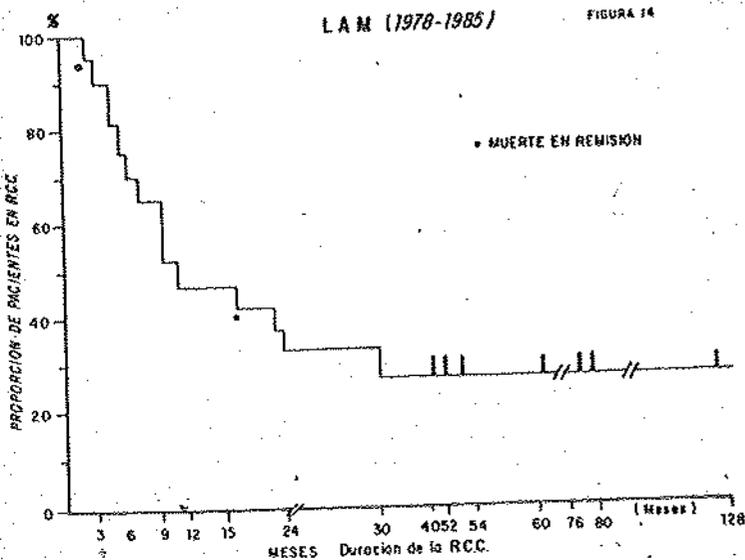


FIGURA NO. 14



## AGRADECIMIENTOS

---

## AGRADECIMIENTOS

- A LOS MEDICOS ADSCRITOS DEL SERVICIO DE --  
HEMATOLOGIA.
- A LOS MEDICOS RESIDENTES DEL SERVICIO DE --  
HEMATOLOGIA.
- AL PERSONAL DE ENFERMERIA DE ESTE INSTITUTO
- AL PERSONAL DE LABORATORIO DE HEMATOLOGIA.
- AL DR. LUIS CASTILLO SERNA DEL INCYTAS.
- AL SERVICIO DE INVESTIGACION MEDICA.
- AL PERSONAL DE ILUSTRACION MEDICA.
- A TODOS AQUELLOS QUE EN ALGUNA FORMA CONTRI-  
BUYERON A LA REALIZACION DEL PRESENTE TRABAJO
- AGRADECIMIENTO ESPECIAL A LA SRA. SECRETARIA  
DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA TERESA DORANTES -  
DEL VILLAR.

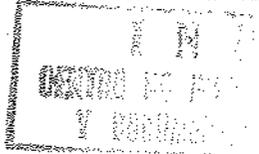
**B I B L I O G R A F I A**

---

BIBLIOGRAFIA

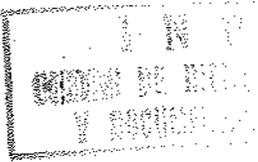


1. Haghbin M, Tan CC, Clarkson BO, y col.: Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia (L-2 --- protocol).
2. Aur RJA, Simone JU, Verzosa MS, y col.: Childhood acute --- lymphoblastic leukemia (Study VIII). Cancer 1978; 42:2123--2134.
3. Riehm H, Gardner H, Henze G, y col.: The Berlin childhood -- acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. Am J Pediatrics Hematol Oncol 1980, 2:299-306.
4. Fleming I, Simone J, Jackson R, y col.: Splenectomy and --- chemotherapy in acute myelocytic leukemia of childhood. --- Cancer 1974, 33:427-434.
5. Eppinger\_helft M, Pavlovsky S, Suárez A, y col.: Sequential therapy for induction and maintenance of remission in acute myeloblastid leukemia. Cancer 1975, 35:347-355.
6. Pizzo PA, Henderson ES, Leventhal BG: Acute myelogenous --- leukemia in children. A preliminary report of combination --- chemotherapy. J. Pediatric 1976, 88:125-130.
7. Moreno H, Castleberry RP, McCann WP: Cytosine arabinoside and 6-thioguanine in the treatment of childhood acute myelo-  
blastic leukemia. Cancer 1977, 40:998-1004.



8. Haghbin M, Murphy ML, Tan CC.: Treatment of acute non - - - lymphoblastic leukemia in children with a multiple drug -- protocol. Cancer 1977, 40:1417-1421.
9. Chard RL, Finkelstein JZ, Sonley MJ, y col.: Increased --- survival in chilhood acute non lymphocytic leukemia after treatment with prednisone, cytosine arabinoside, 6-thiogua nine, cyclophosphamide and oncovin (PATCO) combination che motherapy. Med Pediatric Oncol 1978, 4:263-273.
10. Bachner RL, Bernstein IA, Sather H, y col.: Improved remi- ssion induction rate with D-ZAPD but unimproved remission duration with a ddition of immunotheraphy to chemotherapy in previously untrested children with ANLL. Med Pediatric Oncol 1979, 7:127-139.
11. Evans Dik, Morris Jones PH, Morley CJ.: Treatment of acute myeloid leukemia of childhood with cytosine arabinoside, - daunorubicin, prednisolone, and mercaptopurine or - - - -- thioguanine. Cancer 1975, 36:1547-1551.
12. Willoughby MLN, Russell SJM, Graham-Pole JR.: Survival in acute myeloid leukaemia. Lancet 1975, 2:1302.
13. Choi S, Simone JV.: Acute non-lymphocytic leukemia in 171 children Med Pediatr Oncol. 1976, 2:119-146.
14. Madanat FF, Sullivan MP.: Improved survival in young chil- dren with acute granulocytic leukemia treated with combina tion therapy using cyclophosphamide, oncovin, cytosine --- arabinoside and prednisone. Cancer 1979, 44:819-823.

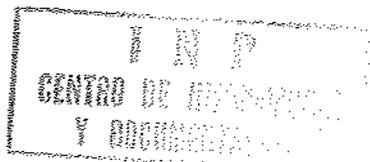
15. Chessells JM, O'Gallaghan U, and Hardisty RM.: Acute myeloid leukaemia in childhood. Clinical features and prognosis. British Journal of Haematology 1986, 63:555-564.
16. George SL, Fernbach DJ, and LEE ET.: Early deaths in newly diagnosed cases of pediatric acute leukemia. A Southwest Oncology Group study. Cancer 1978, 42:781-786.
17. Smith IE, Powles R, Clink HM, y col.: Early deaths in acute myelogenous leukemia. Cancer 1977, 39:1710-1714.
18. Creutzig U, Ritter J, Budde M, y col.: Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyper-leukocytosis and acute monocytic leukemia. Cancer 1987, 60:3071-3079.
19. Wald BR, Heisel MA, Ortega JA.: Frequency of early death in children with acute leukemia presenting with hyperleukocytosis. Cancer 1982, 50:150-153.
20. Grupo de estudio del cáncer infantil. Supportive care for children with cancer: Guide lines of the childrens cancer study group. Am J Pediatr Hematol/oncol 1984, 6:245-290.
21. Gale RP, Foon KA, Cline MJ y col.: Intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia. Ann Intern Med 1981, 94:753-757.
22. Gale RP.: Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia. N Engl J Med 1979, 300:1189-1197.
23. Gale RP.: Progress in acute myelogenous leukemia. Ann Intern Med 1984, 101:702-705.



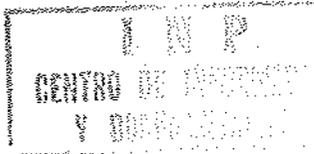
24. Foon KA, Gale RP.: Controversies in the therapy of acute -- myelogenous leukemia. Am J Med 1982, 72:963-979.
25. Gale RP, Foon KA.: Therapy of acute myelogenous leukemia. - Seminars in Hematology 1987, 24:40-54.
26. Creutzig U, Ritter J, Riehm H, y col.: Improved treatment - results in childhood acute myelogenous leukemia. A report - of the German Cooperative Study AML-BFM-78. Blood 1985, -- 65:298-304.
27. Amadori S, Ceci A, Comelli A, y col.: Treatment of acute --- myelogenous leukemia in childres. Results of the Italian -- Cooperative Study AIEOP/LAM 8204. J. Clin Oncol. 1987, -- 5:1356-1363.
28. Weinstein H, Mayer RJ, Rosenthal DS, y col.: Treatment of - acute myelogenous leukemia in children and adults. N Engl J Med 1980, 303:473-478.
29. Mayer RJ, Weinstein HJ, Coral FS, y col.: Therole of intensi\_ ve post induction chemotherapy in the management of patients with acute myelogenous leukemia. Cancer treat Rep 1982, --- 66:1455-1462.
30. Weinstein HJ, Mayer RJ, Rosenthal DS, y col.: Chemotherapy for acute myelogenous leukemia in children and adults. - -- VAPA update. Blood 1983, 62:315-319.
31. Vowels MR, White L, O'Gorman Hughes D.: Results of a pilot study for the treatment of childhood acute non-lymphoblastic leukemia. Cancer 1985, 55:2337-2341.



32. Silva-Sosa M, Sedas MT, Berumen NG. Leucemia aguda en niños II. Cuadro comparativo entre linfoblástica y mieloblástica Bol Med Hosp Infant México. 1976.
33. Rivera-Luna R, Ajuria E, Silva-Sosa M, y González P. - - - Bol Med Hosp Infant México 1977, 34:1343-1355.
34. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, y col.: Proposals for -- the classification of the acute leukemias. Br J Haematol -- 1976, 33:451-458.
35. Croxton FL.: Elementary statistics. Dover publications. --- Inc New York 1959.
36. Bancroft H.: Introducción a la Bioestadística.
37. Siegel S.: Estadística no paramétrica aplicada a ciencias - de la conducta. 4a. reimpresión. Editorial Trillas 1978.
38. Snedecor GN, Cochran WG.: Métodos estadísticos. 4a. impre-- sión. Cia Ed Continental S. A. México, 1977.
39. Panse VG, Sukhatme PV.: Métodos estadísticos para investiga-- dores agrícolas. Fondo de Cultura Económica, México, D. F., 1977.
40. Kobrinsky NL, Robinson LL, Nesbit ME.: Acute non-lymphocytic leukemia. Ped Clin NA 1980, 27-349.
41. Bernard J, Heil M, Boiron M, y col.: Acute premyelocytic -- Leukemia. Results of treatment by daunorubicin. Blood 1973, 41:489-496.
42. Galnick HR, Sultan C.: Acute promyelocytic leukemia. ----- Haemorrhagic manifestation and morphologic criteria. Br. J Haematol 1975, 29:373-376.



43. Wah K, Steinherz PG, Miller DR.: Acute promyelocytic leukemia in children. Med Pediatr Oncol. 1981, 9:5-15.
44. Swirsky DM, Liys Matthews JG, y col.: 8:21 Translocation in acute granulocytic leukemia. Cytological, cytochemical and clinical features. Br J Haematol 1984, 56:199-213.
45. Trujillo JM, Cork A. Ahearn MJ, y col.: Hematologic and --- cytologic characterization of 8/21 translocation acute ---- granulocytic leukemia. Blood 1979, 53:695-706.
46. Nicsonmez G, Gurgey A, Prozorova V, y col.: Poor prognosis in children with acute non-lymphoblastic leukemia in turkey. Am J Pediatr Hematol Oncol 1988, 10:268-272.
47. Frappaz D, Bertheas MF, Vasselon C, y col.: Retro-orbital - chloroma in children with t (8:21) acute myeloblastic leukemia of M2 type. Two new cases and literature review. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1988, 10:134-138.
48. Mckenna R, Bloomfield CD, Dick F, y col.: Acute monoblastic leukemia. Diagnosis and treatment of ten cases. Blood 1975, 46:481-494.
49. Tobelem G, Jacquillat C, Chastang C, y col.: Acute monoblastic leukemia. A. clinical and biologic study of 74 cases. Blood 1980, 55:71-76.
50. Darbyshire PJ, Smith JHF, Oakhill A, y col.: Monocytic ----- leukemia in infancy. Cancer 1985, 56:1584-1589.



51. Van Wering ER, Kamps WA.: Acute leukemia in infants.  
A unique pattern of acute non-lymphocytic leukemia. --  
Am J pediatr Hematol Oncol. 1986, 8:220-224.
52. Preisler HD.: Failure of remission induction in acute -----  
myelocytic leukemia. Med Pediatr Oncol, 1978, 4:275-276.