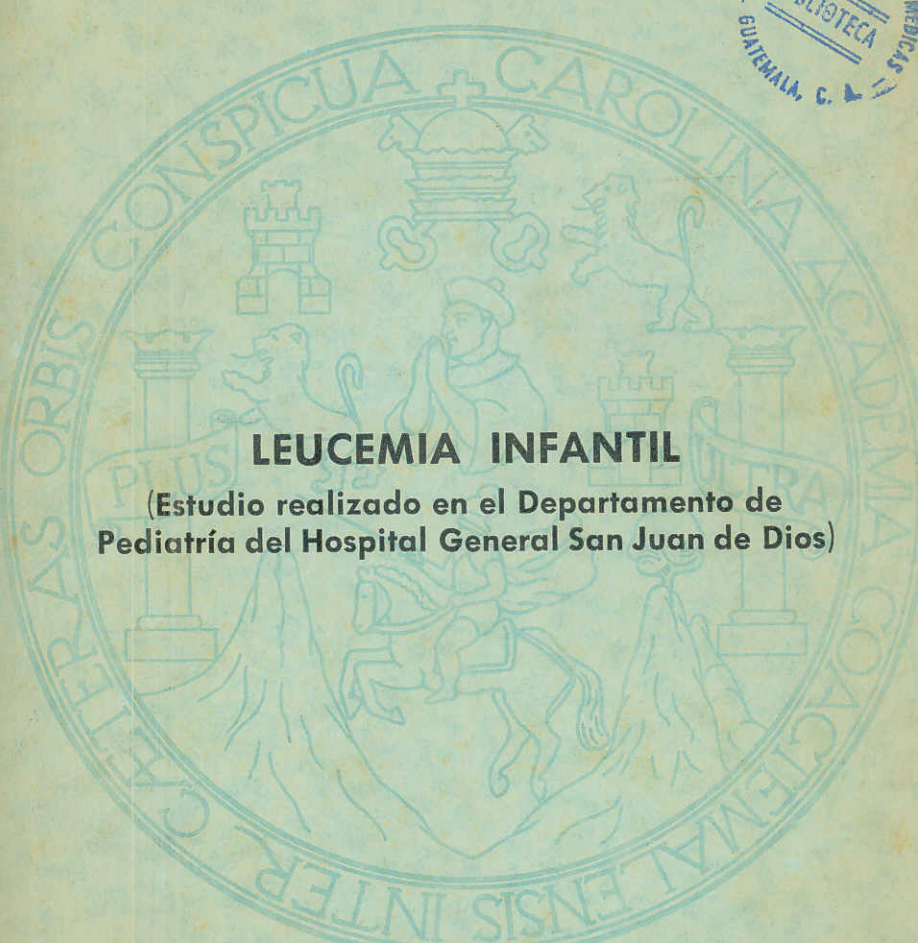


1971
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

C-1



LEUCEMIA INFANTIL

(Estudio realizado en el Departamento de
Pediatria del Hospital General San Juan de Dios)

JULIO AUGUSTO TOLEDO GODOY

1971

PLAN DE TESIS

<i>Introducción</i>	<i>1</i>
<i>Historia</i>	<i>2</i>
<i>Definición</i>	<i>2</i>
<i>Clasificación</i>	<i>3</i>
<i>Etiología</i>	<i>5</i>
<i>Epidemiología</i>	<i>11</i>
<i>Anatomía Patológica</i>	<i>16</i>
<i>Clínica</i>	<i>18</i>
<i>Laboratorio</i>	<i>23</i>
<i>Diagnóstico Diferencial</i>	<i>31</i>
<i>Tratamiento</i>	<i>33</i>
<i>Curso y Pronóstico</i>	<i>41</i>
<i>Conclusiones</i>	<i>44</i>
<i>Recomendaciones</i>	<i>45</i>
<i>Bibliografía</i>	<i>47</i>

INTRODUCCION

La leucemia es una enfermedad que se ha conocido desde ya hace varios años como una entidad nosológica establecida, sin embargo, su enigma etiológico sigue siendo tan oscuro como entonces.

En contraste, aunque aún no se conoce la cura total, tanto de la leucemia del adulto como la del niño, su tratamiento ha tenido un avance de consideración, especialmente durante los últimos cinco años. Este adelanto afecta primordialmente a los niños que padecen esta enfermedad, a los cuales se puede ofrecer con mayor frecuencia, el logro de remisiones, la disminución de la mortalidad y el consiguiente aumento del promedio de sobrevida.

Lamentablemente, en la actualidad estos conceptos acerca del pronóstico de la Leucemia Infantil, no son aplicables en toda su magnitud en nuestro medio, por diversas razones, en su mayor parte debidas a nuestro nivel socio-económico, el cual nos obliga a dirigir, prácticamente toda nuestra atención médica a enfermedades "populares" del tipo de la desnutrición y las enfermedades infecto contagiosas, relegando a un segundo y quizás hasta tercer plano, la enfermedad que actualmente nos ocupa.

Por estos motivos, he querido proporcionar una revisión actualizada de la leucemia, especialmente enfocados al aspecto infantil, poniendo especial énfasis en lo concerniente al tratamiento de la misma, donde en forma ostensible, nos encontramos por detrás de otros países y por lo tanto, obtenemos resultados muy por debajo de lo que cabría esperarse.

Quiero de manera especial, llamar la atención de las personas que tienen a su cargo pacientes de este tipo, para que se trate de procurarles el tratamiento más eficaz posible y así brindarles una mejor oportunidad de vida.

HISTORIA

La historia de la leucemia data de más o menos ciento veinticinco años atrás. Probablemente Velpau fue el primero en describirla clínicamente. Fue definida como una entidad patológica en 1845 por Bennett y Virchow y supuestamente se le consideró "una supuración de la sangre". Virchow, posteriormente descubrió que esta enfermedad no era más que un aumento de los glóbulos blancos que se encontraban en la sangre normal y le dio el nombre de "Leucemia"; y en una gran publicación para su tiempo llegó incluso a clasificarla en "Esplénica o Lienal" (Mieloide) y Linfática (Linfoide).

En 1870, Neumann, descubre la infiltración de Médula Osea en la leucemia y demuestra el papel de ésta en la formación de corpúsculos sanguíneos. En 1895, Ebstein y Fraenkel, descubren la variedad aguda de la leucemia y demuestran que es más frecuente que la variedad crónica.

Uno de los más sagaces investigadores al respecto de la leucemia fue Hirschfeld, quien descubrió y dio los términos de Linfoblasto y Mieloblasto, así como la variedad de la Leucemia Aleucémica. Posteriormente Schilling descubría la variedad monocítica de la leucemia, quedando así descritas las variedades y formas de leucemia conocidas hasta la actualidad.(4)

DEFINICION

La definición de la leucemia no es tarea fácil, ya que incluso lo que la misma palabra sugiere (sangre blanca), implica un aumento de los leucocitos en la sangre, cosa que no siempre se cumple. Realmente la alteración fundamental no radica en la sangre, sino ésta sirve únicamente como medio de transporte, siendo la importancia de la sangre prácticamente secundaria. La alteración se encuentra en los tejidos hematopoyéticos que proliferan en forma por demás anormal, entendiéndose por anormal una nueva forma de crecimiento leucocitario, como si se tratara del apareamiento de una nueva raza, distinta de la original.

Resumiendo: la leucemia puede definirse como una proliferación (lenta o rápida) generalizada, anormal, neoplásica y

autoperpetuada de uno de los tejidos leucopoyéticos, asociada a menudo con cifras anormales de leucocitos en sangre y que eventualmente conduce a la anemia, trombocitopenia y muerte del sujeto.

CLASIFICACION

Puesto que existen cuatro tipos de leucocitos, a saber: granulocitos, linfocitos, células del retículo (histiocitos y monocitos) y las células plasmáticas, así podemos determinar cuatro tipos fundamentales de Leucemia: Granulocítica, Linfoide, Monocítica y Plasmocitaria. Existe un quinto grupo en discusión: la Leucemia de Células Cebadas.

La leucemia también se puede diferenciar por la velocidad de producción de células anormales. En los casos de proliferación lenta o crónica, se encuentran células características de la leucemia, pero la formación de éstas se lleva a cabo de una forma aparentemente ordenada con formación de células maduras. Por el contrario, en la forma de crecimiento rápido o agudo, se observa gran número de células primitivas con muchas figuras mitóticas y poca tendencia a la diferenciación. Existe así divergencia, en cuanto a la calificación de algunas leucemias de curso más o menos lento como subagudas.

Esta clasificación en cuanto al tiempo de evolución, es relativa, ya que hay algunas variedades que no la cumplen. Así tenemos que la Leucemia Monocítica, raramente o casi nunca (prácticamente no existe) es de curso crónico y, por el contrario, los pacientes afectados de Leucemia Plasmocitaria (Mieloma Múltiple) entran en su totalidad dentro de la variedad crónica, ya que hasta la fecha no se han descrito casos de Leucemia de Células Plasmáticas Aguda.

Por otra parte, la leucemia puede no presentarse en forma tan "pura" como en el caso de Leucemia Leucémica Granulocítica, la cual merece atención especial. Siendo este tipo de leucemia un desorden mieloproliferativo, pueden presentarse los siguientes casos: Leucemia Mieloblástica o Mieloide "Pura", Leucemia Mielomonocítica y una proliferación mixta o Eritromieloblástica en el llamado síndrome de Di Guglielmo.

Además, tenemos que desde el punto de vista de recuento leucocitario, las leucemias también pueden llegar a otra subclasificación. De acuerdo con las cifras de leucocitos en sangre periférica se clasificará en dos grupos: Leucémica (altas) y Subleucémica (por debajo de 10,000). Probablemente más del 50 por ciento de los casos de leucemia cursan con cifras bajas o dentro de límites normales. Resumiendo, la leucemia puede ser:

A	B	C
Granulocítica	Aguda	Leucémica
Linfoide	Crónica	Subleucémica
Monocítica		
Plasmocitaria		

Para fines prácticos y por el tema a tratar en este trabajo, mencionaremos como clasificación aparte la llamada Leucemia Congénita. Es ésta una enfermedad rara, de la cual no hay más de cien reportes en la literatura mundial.

La Leucemia Congénita es principalmente de tipo mielógeno con marcada leucocitosis y predominancia de promielocitos y mielocitos. Hay Anemia y Trombocitopenia, siendo frecuente las petequias, equimosis y hemorragias de las mucosas, ombligo. La hepatoesplenomegalia es frecuente. El diagnóstico diferencial se hará principalmente con Septicemia, Sífilis Congénita, Eritroblastosis y Púrpura Trombocitopénica Congénita.

Se ha afirmado que nunca se ha encontrado un caso de Leucemia Congénita cuya madre también padeciera de leucemia, sin embargo, Wintrobe, en su última edición, hace mención de un caso.

El pronóstico de la enfermedad es invariablemente malo con una muerte segura en un plazo de días a dos o tres meses, aún con la terapia más efectiva.

Aplicando los anteriores términos de clasificación sobre nuestra serie de casos estudiados en el Hospital General "San Juan de Dios", en los años de 1965 a 1970, se encontraron: 18 leucemias agudas, ninguna subaguda o crónica en cuanto al tiempo de evolución.

En lo que al tipo de célula principal de la enfermedad se refiere, sólo se presentaron dos tipos de leucemia, siendo el tipo más frecuente la Linfoblástica con 16 y la Mieloblástica con 2.

Por último, tomando como punto de referencia el recuento leucocitario de los pacientes, se encontraron 5 leucemias leucémicas y 13 subleucémicas.

Todos estos datos coinciden con estadísticas de autores de renombre como Dameshek y Smith, quienes han reportado en distintos trabajos, resultados más o menos similares a los obtenidos por nosotros.

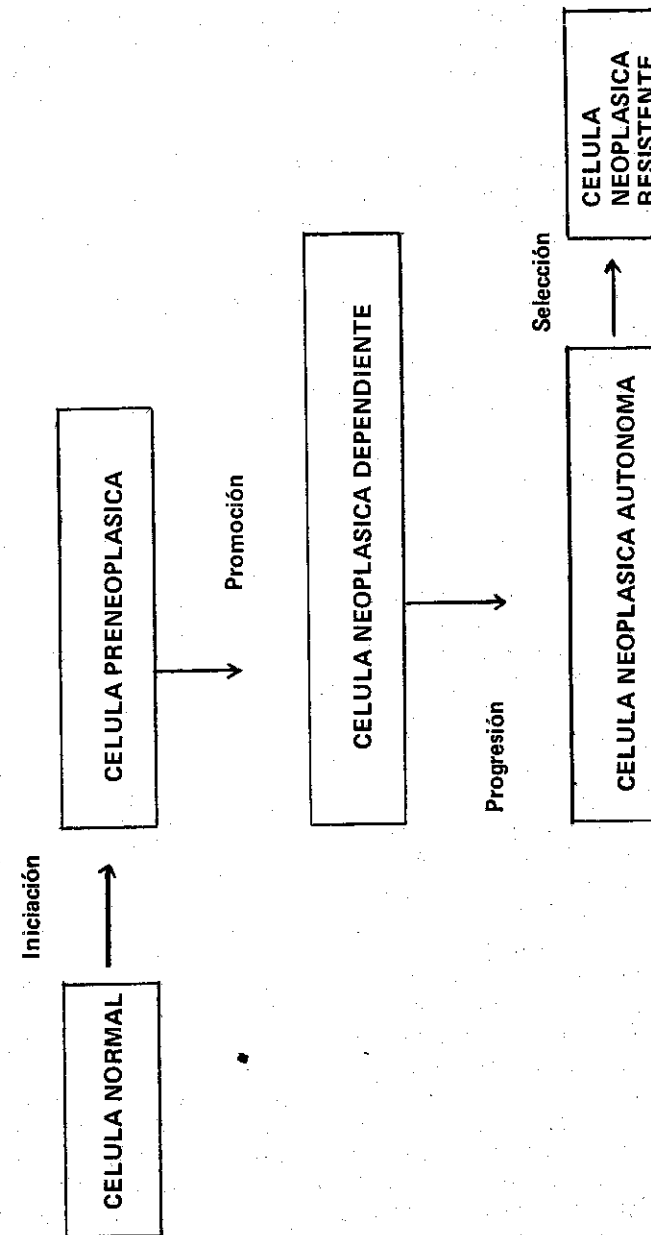
Tipo		Evolución		Forma	
Linfoblástica	16	Agudas	18	Leucémicas	5
Mieloblástica	2	Crónicas	0	Subleucémicas	13

ETIOLOGIA

El primer problema con que se choca el investigar el origen o etiología de la leucemia, es el discernir entre si ésta es o no una Neoplasia. Hay muchos datos que apoyan esta hipótesis, nadie está en desacuerdo acerca del progreso inexorable de la enfermedad, la falta de respuesta adecuada al tratamiento, los hallazgos de autopsias en los que se ve la amplia afectación de los diversos órganos, llegando incluso a la hipertrofia tumoral local.

Otros datos refuerzan el criterio neoplásico de la etiología de la enfermedad, así nos encontramos con la citología de la célula leucémica, la cual demuestra características marcadas de malignidad: desproporción célula-núcleo, aumento de las mitosis, núcleos múltiples y falta de maduración celular. Cierta grupo de afecciones, clásicamente conocidas como neoplásicas (Hodgkin, Linfosarcoma) poseen un aspecto histológico muy similar al de la Leucemia Linfoide.

Existen también, algunas variedades de Leucemia humana, especialmente las del tipo Linfoide Crónico, que recuerdan las llamadas neoformaciones benignas.



Esta teoría de la carcinogenesis es perfectamente aplicable a la etiología viral, puesto que con el uso de cultivos celulares, se ha demostrado que el virus puede actuar como iniciador y/o promotor del proceso neoplásico, confiriéndole a la célula afectada, características de malignidad: crecimiento incontrolado, adquisición de antígenos nuevos, alteraciones morfológicas, alteraciones de patrón metabólico y otras. (4)

Hoy en día se conocen virus oncogénicos tanto RNA como DNA. Sólo se describirán los virus del grupo RNA, pues son los productores de la leucemia; ocasionalmente producen tumores sólidos como el de Willms o la Osteopetrosis.

La potencialidad de las partículas virales (RNA) leucémicas, es extraordinariamente baja, pudiera ser que la leucemia se produjera por mutantes espontáneos o por acción de otros agentes carcinógenos.

A pesar de la demostración de la carcinogenesis viral en animales, incluso Leucemia Felina (Kawakami 1967), la relación de los virus con los tumores fue dudosa, hasta la descripción de Burkitt para el Linfoma que lleva su nombre y posteriormente Epstein y Barr que descubrieron un virus de tipo del Herpes en cultivos de Linfoblastos de este Linfoma.

Dos métodos pueden usarse en la investigación de microscopía electrónica: colocación por ácido fosfotungstíco o por secciones ultradelgadas fijadas en resina sintética. A través de estos métodos, desde el año de 1964 (Negroni) se aislaron partículas semejantes a Mycoplasmas en cultivos de Médula Osea de pacientes con leucemia y hallazgos similares fueron efectuados en 1965 (Murphy) y 1966 (Barle). Sin embargo, estudios posteriores efectuados en 1968 (Fallon), haciendo comparaciones con individuos no leucémicos, no sólo no aislaron Mycoplasmas, sino tampoco encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, resultados que han sido confirmados posteriormente por otros autores.

En noviembre de 1968, Seman, encontró partículas semejantes al virus oncogénico murino tipos A, B y C en estudios de médula ósea, sangre y plasma de pacientes leucémicos, hasta en proporciones de 37 por ciento, sin embargo, estas partículas no poseen las características especiales de estos virus y, por lo tanto, no puede establecerse claramente la naturaleza de las mismas y su relación con la enfermedad. (33)

El problema del origen viral de la leucemia radica principalmente en que las partículas observadas por los diferentes autores, no han sido identificadas plenamente como un virus; además, tampoco se ha podido implicar a estas partículas la relación causa-efecto con la enfermedad.

Se han mencionado con anterioridad otras posibilidades en las cuales se pudiera implicar a un agente infeccioso (¿virus?) como agente causal de la leucemia. Se han descrito "brotes" de Leucemia Aguda dentro de un grupo pequeño de población (Heath 1963) o el Linfoma de Burkitt, tumor que parece estar localizado dentro de una franja de terreno bien delimitado del Africa tropical. Sin embargo, estudios recientes en Nueva Zelanda, Inglaterra y Australia (1970) efectuados sobre grandes grupos de pacientes leucémicos, no encontraron ninguna relación epidemiológica entre los casos de Leucemia Infantil. (11)

Puede concluirse diciendo que, pese a tener comprobaciones experimentales extensas, acerca del origen viral de la leucemia en animales, aún no hay pruebas convincentes de esto en el hombre.

Origen Genético

El origen genético de la leucemia ha sido ampliamente discutido desde que se han aislado cepas prácticamente puras de ratones, en las cuales la incidencia de leucemia ha llegado a ser de 80-95 por ciento y, por el contrario, cepas distintas cuya incidencia de la enfermedad es muy baja.

Las dificultades para la comprobación de esta teoría son, como cabría de esperarse en el hombre, de proporciones mucho mayores, pues el matrimonio se establece por razones que nada tienen que ver con la ciencia. Sin embargo, se han descrito a través del tiempo, casos muy bien documentados de apareamiento familiar de leucemia.

Videbaeck, encontró en un total de 209 pacientes leucémicos, 17 casos (8.1 por ciento) con historia leucémica familiar. Por el contrario, entre 200 sujetos testigos, había solamente un caso de leucemia familiar que corresponde al 0.5 por ciento. (4)

Otra prueba considerada como caso demostrativo en favor del posible origen genético de la leucemia, lo ha constituido la incidencia, muy aumentada, de la enfermedad en niños afectados

de Idiocia Mongólica (Síndrome de Down), cuya característica principal es la alteración cromosómica del cariotipo del paciente, a este respecto, se ha reportado en varios trabajos la alteración del Cromosoma 21 (Philadelphia 21 o Ph¹) en la Leucemia Granulocítica Crónica. (22) Actualmente se han descrito casos de leucemia relacionados con alteraciones de cromosomas sexuales, pero la cantidad tan escasa de dichos reportes hasta la fecha, hace que la información sea insuficiente para sacar conclusiones valederas. (26)

Origen por Radiaciones

Este es el único agente en el cual se ha demostrado inequívocamente, su potencia para originar la leucemia, tanto en el hombre como en el animal de experimentación. Aunque hacía más de treinta años que se sabía de la capacidad de los Rayos X para inducir la leucemia, no fue sino hasta que sobrevino el espectacular aumento en la incidencia de la leucemia observado en los sobrevivientes del bombardeo atómico de Hiroshima y Nagasaki, en que se inició una revisión de los efectos de las radiaciones administradas con fines médicos, surgiendo de inmediato comunicaciones de casos de leucemia consecutivos a radiación de tipo terapéutico e incluso diagnóstico con Rayos X. Diversos autores corroboraron estos resultados y así se encontró que la incidencia de la leucemia dentro del Gremio Médico es 1-7 veces mayor que en la población general, sin embargo, este aumento se debe (o debía) casi en forma exclusiva a la cantidad elevada de leucemia entre los Radiólogos, cuya incidencia era nueve veces superior a la de los demás Médicos.

La experiencia japonesa después de la bomba atómica, constituyó una experiencia a escala casi cósmica para investigar el efecto leucemogénico de las radiaciones y, a pesar de no contar con una estadística aceptable antes del bombardeo, a este respecto, y de los desplazamientos a gran escala de la población después del bombardeo, se pudo encontrar un aumento que osciló entre el 30 y 300 por ciento, según la distancia a que se encontraban del sitio de la explosión.

Aunque se cuenta con un muestreo de casos tan grande para efectuar un estudio que deje resultados positivos, es poco lo que se ha avanzado en el planteamiento y resolución de un problema capital a este respecto, cual es el papel de las radiaciones en la etiología de la leucemia humana esporádica. Es obvio que no basta con afirmar que las radiaciones ionizantes pueden causar la leucemia, sino que es importante saber en qué circunstancias lo hacen. Desgraciadamente son pocos los datos

que a este respecto se tienen.

Se han presentado estudios que reportan que el feto humano es muy sensible al efecto leucemógeno de los Rayos X, aún a dosis bajas. Se ha reportado que las madres de niños leucémicos presentan historia de exposición a Rayos X, el doble que las madres de niños normales. Sin embargo, estudios comparativos con base en record obstétrico estricto, no demuestran ninguna diferencia. (1)

Como resultado final de esta parte del trabajo, podemos decir que, a pesar de los trabajos extensos y de la investigación exhaustiva realizada hasta la fecha, el origen intrínseco de la leucemia humana sigue siendo una incógnita que se levanta como un reto para el mundo científico actual.

EPIDEMIOLOGIA

El propósito de esta parte del trabajo es presentar información utilizable para poder responder las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la difusión actual de la leucemia?
2. ¿Está más difundida la leucemia en la actualidad que en épocas anteriores?

En los últimos años muchos informes se han publicado sobre el rápido incremento en la incidencia de la leucemia. Gran parte se puede atribuir, indudablemente, al incremento numérico de la población mundial y a la facilitación de diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, no deben ser solamente estas las causas de aumento de la leucemia porque si se compara este incremento con el sufrido por otras enfermedades neoplásicas, se ve que la curva ascendente de la leucemia, sólo es superada por la del Cáncer Pulmonar del Varón.

Las estadísticas referentes a la presencia de la leucemia puede extraerse de tres orígenes distintos:

1. Resultados de series hospitalarias

Por regla general, los autores recogen todos los casos de

leucemia admitidos en uno o más hospitales y analizan factores como: edad, sexo y variedades de la enfermedad. Los resultados se expresan unas veces como "casos de leucemia por cada mil admisiones" o en porcentajes encontrados en autopsias. Sin embargo, diferentes autores (Gilligan, Finey, etc.) han demostrado que es muy poco probable que la población de un hospital sea representativa del total de la población.

2. *Esquemas especiales para estudiar la morbilidad del Cáncer*

Tales esquemas se diseñan para obtener datos sobre la epidemiología del Cáncer. Como ejemplo puede citarse las realizadas por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. El procedimiento seguido consiste en comunicar a una agencia central todos los casos, efectuando entonces esta agencia, el registro, selección y clasificación del material así obtenido. Probablemente sea este el tipo de investigación que proporcione los datos más seguros.

3. *Análisis de certificados de defunción*

A falta de una agencia central que recoja los nuevos casos de leucemia a medida que son descubiertos, la única manera de obtener la incidencia de una enfermedad será el estudio de su mortalidad. Sin embargo, este método tiene muchas desventajas, entre las cuales la principal es el hecho de que muchos casos de leucemia se registran como muertes por otras causas.

A pesar de todos estos inconvenientes, se han podido obtener a través de los distintos métodos, informaciones actualizadas sobre la frecuencia y distribución de la leucemia.

La leucemia es una enfermedad extendida en forma universal, lo mismo se presenta en Africa Oriental, que en Centro América o en el Japón. Las cifras más detalladas a este respecto las proporciona la Organización Mundial de la salud.

Se ha encontrado que la leucemia es un poco más frecuente en la raza blanca que en la raza negra y más baja aún para las razas indias de Estados Unidos. Por el contrario, se ha encontrado una mayor incidencia de leucemia entre los individuos de raza judía.

En cuanto a la incidencia total de la leucemia, la estimación más segura proviene de aquellos países donde voluntaria u obligatoriamente se denuncian las enfermedades malignas.

A este respecto, los países europeos y Estados Unidos, nos presentan sus estadísticas en las cuales vemos que el 60 por ciento de leucemias son de la variedad aguda y 40 por ciento de la variedad crónica, esto incluyendo adultos, ya que en lo que a la Leucemia Infantil se refiere hay acuerdo general en la gran mayoría de casos de leucemia pertenecen a la variedad aguda y diversos autores (Optiz, Cooke) han encontrado por el porcentaje de variedades crónicas oscila entre 4.2 y 5.7 por ciento. De esta gran mayoría de leucemias agudas en la infancia, se ha descrito y aceptado que un 80-90 por ciento pertenecen al tipo de Leucemia Linfoblástica. (4)

De acuerdo a investigaciones realizadas ya desde hace varios años, la Leucemia Infantil es más frecuente entre 2 y 5 años, teniendo otra elevación en la incidencia de los 10 a 15 años. En este primer pico de incidencia de leucemia, se ha visto que la incidencia es mayor de los 3 a los 4 años.

La distribución por sexo de la leucemia también está claramente establecida y se puede enunciar que la leucemia es más frecuente en el varón en todas las edades, aunque en la infancia (Cooke) la diferencia es mucho menos marcada. Se ha publicado que únicamente en la leucemia durante el primer año de vida, la frecuencia es más común en las mujeres que en los hombres. La incidencia de leucemia en general, sí ha aumentado como lo demuestra el hecho de que estadísticas de los Estados Unidos, arrojen datos de 12 leucémicos por millón de habitantes en 1920 hasta 120 leucémicos por millón de habitantes en 1965. Este "aumento" sin embargo, está condicionado por diversas causas.

- 1o. Laboratorios mejores y más accesibles.
- 2o. Mejores métodos de diagnóstico
- 3o. Más fácil acceso a médicos y hospitales
- 4o. Desarrollo de métodos auxiliares para el tratamiento.

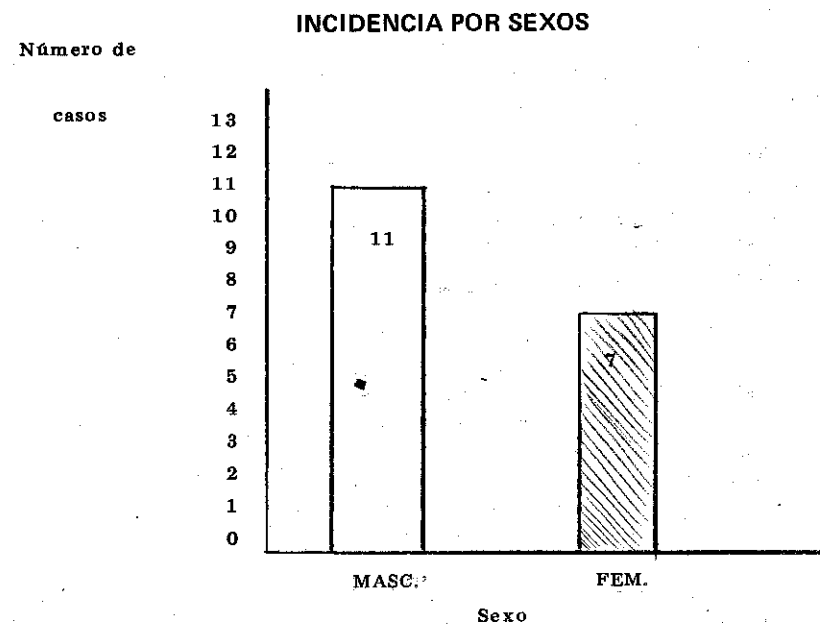
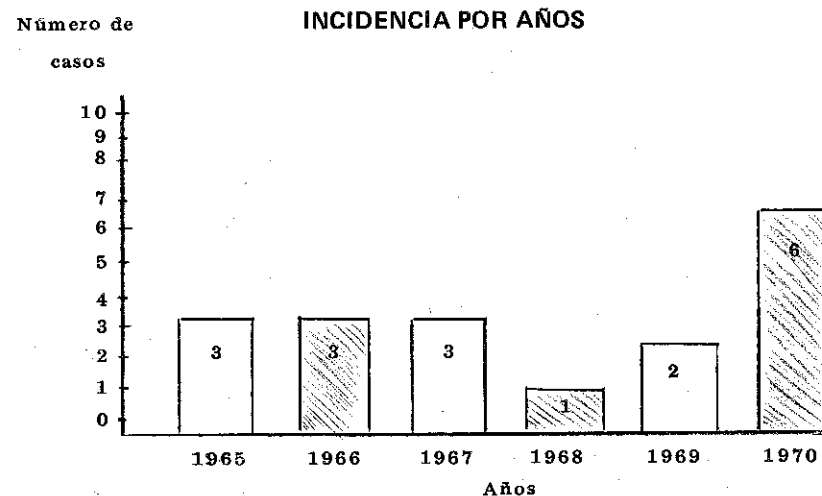
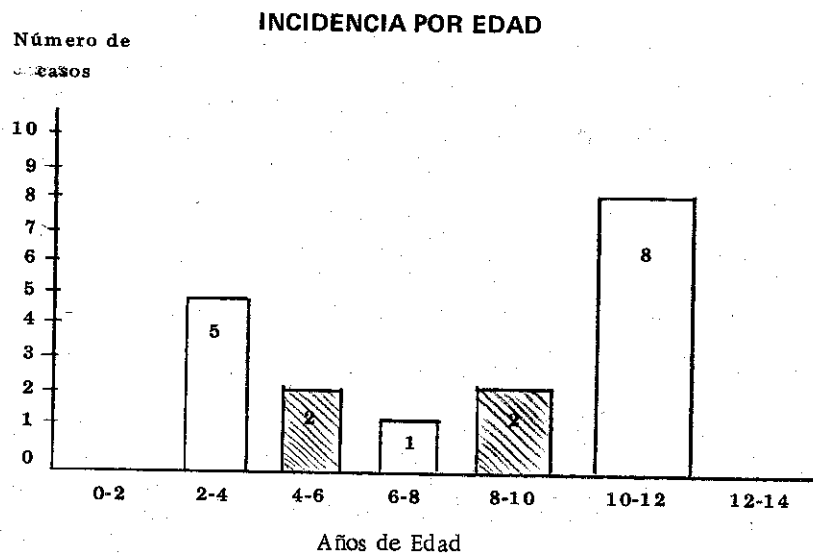
Sin embargo, a pesar de que no podemos concluir categóricamente en un "aumento real" de la leucemia, podemos decir que los casos de leucemia diagnosticados, se suceden con más frecuencia en nuestros días que hace 10 años.

En cuanto a mortalidad se refiere, hasta hace 2 o 3 años se había dicho que la mortalidad de la Leucemia Infantil iba en

aumento y así existen diversas publicaciones al respecto, sin embargo, en 1969, Smith de Estados Unidos y en 1970, Glattre de Noruega hicieron publicaciones en las cuales se demuestra que la mortalidad por leucemia ha ido disminuyendo en esos países, especialmente en la leucemia aguda de la infancia de 0 a 4 años de edad. (9)

Refiriéndonos en este aspecto estadístico de la leucemia, específicamente en nuestros casos de estudio, podemos ver que en esencia los resultados obtenidos coinciden con los resultados de otros países (ver capítulo de clasificación) habiendo resultado un 100 por ciento de leucemias agudas con 88.8 por ciento de leucemias linfoblásticas y una predominancia del sexo masculino en proporción de 3 a 2.

El único hallazgo en divergencia a las descripciones clásicas acerca de la distribución de la leucemia fue en lo concerniente a las edades, donde obtuvimos nuestra mayor incidencia de los 10 a 12 años, relegando al segundo lugar al grupo de los 2 a 4 años descrito clásicamente como el de mayor incidencia.



ANATOMIA PATOLOGICA

Básicamente y en principio el defecto fundamental de la leucemia reside en el leucocito, en su proliferación. Esta se lleva a cabo por divisiones mitóticas de los elementos inmaduros. Estas mitosis son a menudo desordenadas en los leucocitos leucémicos, donde aumentan en cantidad. Se han hecho muchas observaciones acerca de las diferentes alteraciones comosómicas tanto en número como en estructura. Así ya se considera como clásica la aparición del cromosoma Ph1 o Filadelfia 21 en la Leucemia Mieloide Crónica, tanto así que es base para el diagnóstico de la misma, ya que no se ha encontrado en ningún otro tipo de leucemia. Ultimamente se ha descubierto que esta misma alteración comosómica puede hallarse en los glóbulos rojos y plaquetas de la Leucemia Mieloide Crónica. (23)

En 1962, Gunz, descubrió una alteración comosómica para la leucemia Linfoide Crónica a la cual denominó Ch 1, pero estudios más recientes en 1968 (Lawler) dicen no haber encontrado anomalías comosómicas en este padecimiento sino hasta después del tratamiento.

Se ha encontrado en el leucocito leucémico un aumento de RNA, factor que se emplea y rige la maduración nuclear del leucocito, mientras que la concentración de DNA se considera dentro de límites normales.

Otra característica especial del leucocito leucémico son los llamados "bastones o cuerpos de Auer", prácticamente característicos de la Leucemia Aguda Granulocítica, los cuales son unos gránulos azurófilos presentes en el interior de los mieloblastos. Aún no se sabe su origen.

Es muy probable que con los nuevos métodos de investigación de marcaje con radioisótopos, la autorradiografía, cultivos hísticos, la inmunología y otros, pronto se pueda descubrir los mecanismos por los cuales el leucocito leucémico prolifera, madura y muere dejando así al descubierto el secreto de su génesis, sin embargo, hasta ahora no se ha encontrado una característica especial que pudiera suponerse condicione la conducta especial del leucocito leucémico.

Las transformaciones que la leucemia produce en la normal estructura de los órganos se debe en primer término a la proliferación excesiva de la célula leucémica y a su infiltración

en lugares desusados de la economía.

Es importante y de capital importancia en la producción de la enfermedad, la infiltración de los órganos hematopoyéticos y linfáticos, especialmente la Médula Osea, donde habrá una hiper celularidad en la mayoría de los casos, descubriéndose el tipo celular anómalo característico de cada tipo de leucemia. Al mismo tiempo, se produce una disminución de eritroblastos y megacariocitos.

Es patente la infiltración leucémica tanto del bazo como del hígado. El primero de éstos tiende a estar más afectado, con hipertrofia e infiltración de la pulpa esplénica. La infiltración del hígado aunque no es frecuente, raramente es tan masiva como la esplénica. Hay infiltración tanto sinusoidal como periportal, llegando hasta la fibrosis.

La infiltración ganglionar es importante produciendo hipertrofia y destrucción de la arquitectura normal del ganglio, llegando a ser masas confluentes en estadios terminales.

Afecta frecuentemente los huesos, sobre todo en los niños y con facilidad especial los huesos largos, (cerca de rodillas y muñecas); las trabéculas se hacen delgadas y con bordes irregulares, lo que puede dar origen a fracturas espontáneas.

El sistema nervioso central puede estar afectado en un número considerable de pacientes. El daño es difuso y variable, desde simples irritaciones meníngeas hasta patología de compresión y bloqueo del sistema de Líquido Cefalorraquídeo.

La afectación del aparato gastrointestinal es bastante común, hasta 13 por ciento según Preuss. Prácticamente se afecta desde el cardias al recto, en cambio el esófago nunca es afectado. La mayor parte de lesiones consisten en infiltrado leucémico denso de la mucosa y la submucosa.

La infiltración cardíaca es frecuente pero ésta es en forma de infiltrado microscópico y para aparecer manifestaciones cardíacas el tipo de infiltración tendría que ser masivo.

Las lesiones de la boca y garganta son muy frecuentes y variadas y van desde hipertrofia de tejidos linfoides hasta manifestaciones hemorrágicas.

Los pulmones están afectados entre 13-25 por ciento de los

casos, pero generalmente hay otra afección asociada a la infiltración leucémica, tal como infarto o infección.

La afectación renal se observa en la mayor parte de necropsias por leucemia, encontrándose amplia infiltración bilateral. Frecuentemente se encuentran cristales de ácido úrico en las pirámides y pelvis renales.

El examen detenido de fondo de ojo revela en una gran proporción de pacientes, variada patología retiniana, aunque generalmente no hay sintomatología ocular.

Prácticamente todos los órganos pueden estar afectados por la leucemia. En la mayor parte de los casos, tal afección constituye hallazgo de autopsia sin que haya ninguna clase de sintomatología. Así se han encontrado infiltraciones leucémicas en tiroides, testículo, próstata o vejiga. Teniendo en cuenta el carácter generalizado de la proliferación leucémica y el hecho de que las células hemáticas se encuentran en todas las zonas del organismo, es lógico encontrar indicaciones de afectación leucémica, clínica o anatómica, en todos los tejidos. Puede decirse, sin temor a exagerar, que las lesiones leucémicas son ubicuas.

CLINICA

Trataremos bajo este epígrafe tanto los síntomas como los signos que aparecen más frecuentemente en el transcurso de la enfermedad leucémica. Es conveniente recordar que la leucemia, en su comienzo no posee características clínicas que le sean propias y que de ordinario la sintomatología surge cuando el proceso patológico es lo suficientemente avanzado como para causar transformaciones obvias, interfiere en la actividad normal de algún órgano o bien cuando el metabolismo general del organismo es profundamente alterado por la enfermedad.

El inicio de la leucemia puede ser abrupto o insidioso, según el sistema que sea afectado primeramente por la enfermedad. Así tenemos que en los niños el inicio es generalmente abrupto, teniendo como síntoma principal la hemorragia, la cual se presenta en el 60 por ciento de los niños con Leucemia Aguda. Las manifestaciones cutáneas (petequias y

equimosis) son con mucho, las más frecuentes, siguiéndola en orden las hemorragias de las membranas mucosas (epistaxis, gingivorragia, etc.). Manifestaciones extraordinariamente raras de hemorragia inicial incluirán: sordera, ceguera o diabetes insípida.

Otro aspecto inicial que se ha descrito con bastante frecuencia en la Leucemia Infantil es el de artralgiyas y dolores óseos generalizados, probablemente causados por afectación ósea.

Son los síntomas generales, sin embargo, los que se presentan con mayor frecuencia y los que el paciente nota con mayor facilidad. Alteraciones tales como, malestar, adinamia y sobre todo fiebre, palidez y anorexia son muy frecuentes, se presentan en el 70-100 por ciento de los niños con leucemia. Pueden surgir con bastante rapidez, pero en la mayor parte de los casos tienen una iniciación tan solapada que deben transcurrir varias semanas o meses antes de que el sujeto perciba el deterioro de su salud.

Otros síntomas iniciales que se refieren con moderada frecuencia, son los síntomas locales atribuibles a los órganos hematopoyéticos o linfáticos: es síntoma común la Hipertrofia Glanglionar, pero por ser ésta indolora, existen muchos enfermos que a pesar de haberlas percibido, no se preocupan por ella hasta que causa alteraciones estéticas o molestias de tipo mecánico. En niños con Leucemia Aguda suelen encontrarse adenopatías pequeñas a moderadas en el 75 por ciento de los casos, según Lightwood.

El dolor abdominal, especialmente en hipocondrio izquierdo y epigastrio, así como dolores referidos a hombro izquierdo, suelen verse con cierta frecuencia y son debidos a hipertrofia del tejido esplénico.

Entre los signos físicos más frecuentemente encontrados en la leucemia tenemos la fiebre, la cual puede presentar todas las características conocidas, unas veces constante, otras intermitente, generalmente es más alta cuando es más agudo el proceso.

En la piel pueden encontrarse, además de la palidez, hemorragias que más frecuentemente adoptan la forma de petequias y equimosis. Generalmente en la leucemia las petequias son más gruesas y palpables a causa de que estas lesiones suelen ser una combinación de hemorragia e infiltración leucémica. En general, un 30 por ciento de los pacientes con Leucemia Infantil presentan manifestaciones cutáneas hemorrágicas.

Frecuentemente está afectada la cavidad oral en la leucemia, especialmente en las leucemias de tipo agudo donde se puede ver gingivorragia, hipertrofia gingival, área de necrosis localizadas o amígdalas hipertróficas.

Un signo importante, casi patognomónico de la leucemia, es el dolor y sensación elástica a la compresión esternal. Esto es, resultado de una extrema hiperplasia medular.

La hipertrofia del hígado, bazo y ganglios linfáticos, son los signos más característicos de todos los tipos de leucemia. Aunque no es posible, en modo alguno, establecer el diagnóstico de la leucemia por la observación de alguna de estas modificaciones, su presencia indica generalmente la sospecha del proceso leucémico subyacente.

La Linfadenopatía generalizada se hallará más frecuentemente en la Linfoblástica, donde afecta al 70-80 por ciento de los niños que la padecen.

La Esplenomegalia se presenta en forma más o menos frecuente en la variedad de linfoidea de la Leucemia Infantil en un porcentaje que varía entre 40-65 por ciento y generalmente se acompaña de Hepatomegalia, aunque ésta es un poco más inconstante.

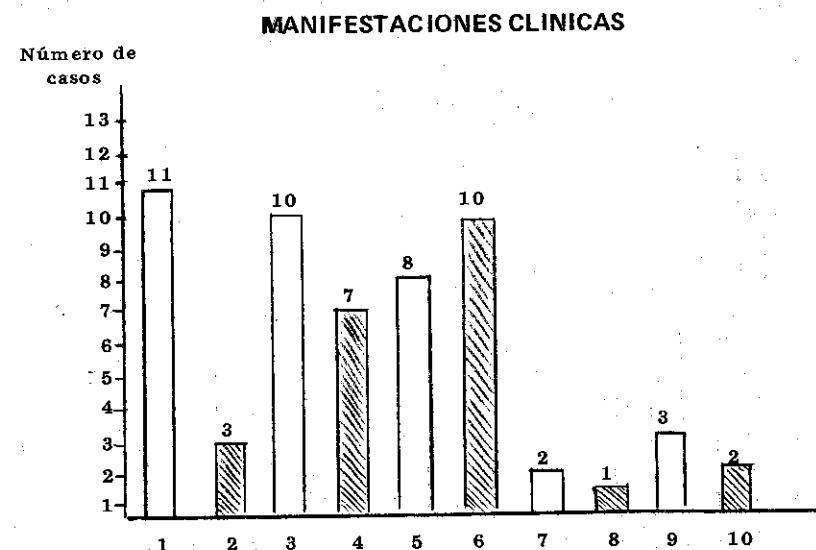
Cabe mencionar en este epígrafe, las manifestaciones del sistema nervioso central que pueden ocurrir durante la leucemia, pues se ha visto un aumento de su incidencia durante los últimos años. Algunos autores reportan sintomatología del sistema nervioso central hasta en un 25 por ciento de los pacientes, especialmente en Leucemias Agudas y suelen consistir en signos traductores de Hipertensión Endocraneana con signos focales de infiltración: cefalalgias, convulsiones, parálisis nerviosas, etc. La infiltración meníngea es frecuente en estadios terminales.(1) (29)

Nuestros datos estadísticos a este respecto de síntomas y signos clínicos más frecuentemente encontrados en los pacientes infantiles, no revelan ningún dato curioso o anormal en cuanto a la aparición de los mismos. Nuestras cifras concuerdan con las reportadas por otros autores, ya que incluso se presentaron casos con manifestaciones de envolvimiento del sistema nervioso central.

Los tres síntomas más frecuentes fueron en su orden: fiebre, hemorragia y pérdida de peso. Mientras que los signos

más frecuentes fueron: adenopatía, mal estado general y hepatoesplenomegalia. Entre las hemorragias, la manifestación más frecuente fue: epistaxis, seguida por petequias y equimosis.

Como se puede observar, la leucemia es una enfermedad polifacética, que afecta la totalidad de órganos de la economía por lo que da una gran variedad de síntomas y signos clínicos, teniendo predominancia los anteriormente expuestos.

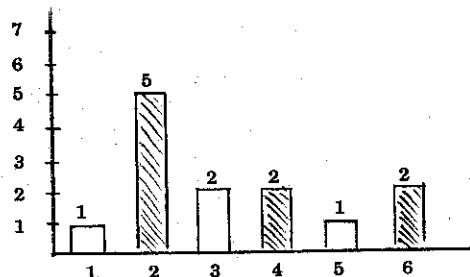


- NUMERO DE CASOS**
- | | |
|---------------|---------------------|
| 1) Fiebre | 6) Pérdida de peso |
| 2) Adenopatía | 7) Artralgia |
| 3) Hemorragia | 8) Parálisis facial |
| 4) Anorexia | 9) Dolor abdominal |
| 5) Palidez | 10) Cefalea |

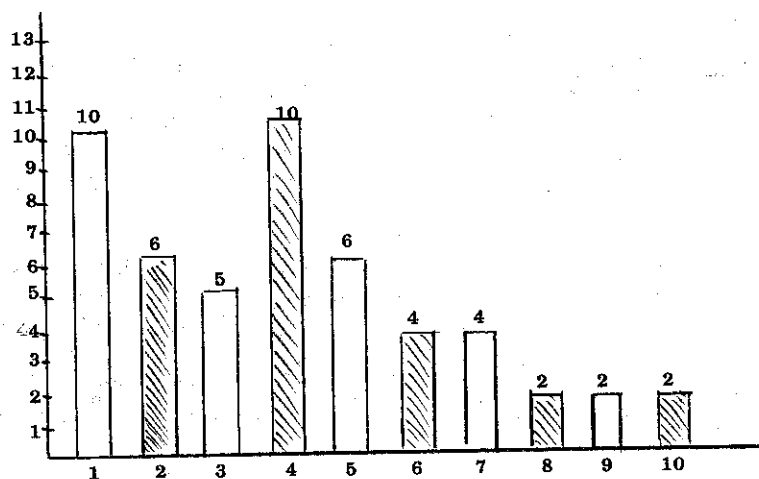
HEMORRAGIAS

Número de casos

- 1) Orina
- 2) Epistaxis
- 3) Petequias
- 4) Equimosis
- 5) Hematemesis
- 6) Gingivorragia



SIGNOS FISICOS



NUMERO DE CASOS

- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| 1) Adenopatía | 6) Petequias |
| 2) Hepatomegalia | 7) Equimosis |
| 3) Mal estado general | 8) Fiebre |
| 4) Palidez | 9) Hipertrofia gingival |
| 5) Esplenomegalia | 10) Examen negativo |

LABORATORIO

El tema tratado anteriormente revela los diversos aspectos que el cuadro clínico de la leucemia puede ofrecer al Médico. La historia clínica y la exploración física pueden inducir la orientación diagnóstica, pero tal diagnóstico no puede demostrarse plenamente sin la ayuda del laboratorio. Básicamente este laboratorio se hará examinando la sangre periférica y la médula ósea.

El examen de sangre nos revelará en esencia 3 anormalidades: leucocitos inmaduros en cifras altas, normales o bajas, anemia y Trombocitopenia.

Leucocitos

Como se ha dicho pueden presentarse cuadros leucémicos y subleucémicos. De hecho, las cifras leucocitarias no implican especialmente en la Leucemia Aguda, ninguna significación pronóstica. En un porcentaje que oscila entre el 40-60 por ciento, las cifras que se obtienen son normales o moderadamente bajas.

Generalmente se encuentran leucocitos atípicos en sangre periférica. En los niños, en los cuales la reactividad medular es tal y frente a tan diversos estímulos, que la existencia temporal en sangre de una pocas células inmaduras, no implica necesariamente la leucemia. Sin embargo, exámenes repetidos con 5 por ciento o más de blastos, es suficiente para sospechar la enfermedad.

Muchas veces, los blastos son los únicos leucocitos que se ven en sangre. Difícilmente puede hacerse el diagnóstico morfológico de la leucemia por frote periférico, a excepción de los casos de Leucemia Granulocítica aguda al encontrar cuerpos de Auer. Actualmente se conocen gran número de tinciones especiales además del uso del microscopio electrónico, los cuales hacen que el estudio de sangre periférica y en especial de los leucocitos sea más específico y valedero para el diagnóstico. (4) (37)

Hematies

La anemia es un dato que se encuentra en forma casi monótona en todos los casos de leucemia, especialmente en los

casos de Leucemia Infantil donde se han reportado estudios con promedios de Hb de 7.7 g. El tipo de anemia es normocíticonormocrónica, generalmente y el mecanismo de la anemia no está bien definido pudiendo achacarse tanto a la eritropoyesis imperfecta como a la hemorragia constante en la enfermedad. Ocasionalmente se ven formas nucleadas.

Plaquetas

Uno de los hallazgos más característicos de las leucemias consiste en la disminución, casi ausencia, de plaquetas. Aproximadamente el 75 por ciento de las leucemias tiene cifras plaquetarias inferiores a la normal.

La velocidad de sedimentación globular está casi siempre notablemente incrementada en las Leucemias Agudas, pudiendo normalizarse con el tratamiento.

El examen de médula ósea por aspiración o por biopsia brinda el medio óptimo para hacer el diagnóstico correcto de la enfermedad. Además tiene la utilidad de proporcionar datos correctos acerca del curso de la enfermedad. (13)

Puede efectuarse en varios lugares, sin embargo los sitios de elección serán espinas ilíacas anterior y posterior, esternón y apófisis espinosas de las vértebras.

Tiene la ventaja este estudio, que nos permite estudiar la estructura y composición celular de la médula ósea. La estructura básica de las partículas normales de médula ósea consisten en espacios grasos y tejidos conjuntivo con una concentración variable de tejido hematopoyético.

El hallazgo diagnóstico más importante, en el examen de médula ósea es el descubrimiento del elemento celular anómalo característico de cada tipo de leucemia. Se considera que una cifra de blastos de 20 por ciento o más, es casi siempre, indicativa de leucemia. Otros datos que pueden proporcionar la médula ósea, será cuan importantes son la disminución de eritroblastos y megacariocitos. (4) (13) (37).

Así, la médula ósea tiene, cuando menos la doble utilidad de diagnosticar y ayudar a seguir el curso evolutivo de la enfermedad. Reportes recientes (Ramey, 1969) han descrito cuadros distintos de médula ósea en aspiraciones hechas al mismo tiempo pero en diferente sitio, por lo que proponen que

el diagnóstico definitivo se haga en base a por lo menos dos médulas óseas positivas. (27). Los hallazgos de laboratorio en nuestros casos no exhibieron prácticamente ninguna divergencia con lo anteriormente expuesto. Las médulas óseas de la totalidad de ellos fue positiva y diagnóstica, sirviendo posteriormente en los casos de remisión como control en la evolución de la enfermedad.

Los niveles de Hb al momento del diagnóstico variaron entre cifras de 3-6 g. llegando a niveles 9-14 g. después de tratamiento.

En cuanto a leucocitos, las cifras oscilaron según la variedad de leucemia que se tuviera, desde cifras de 3,000-40,000. En todos los casos se observó predominancia del tipo celular específico de la leucemia, así en las linfoblásticas se encontró un aumento en el porcentaje de linfocitos y en las mieloblásticas, aumento del porcentaje de neutrofilos.

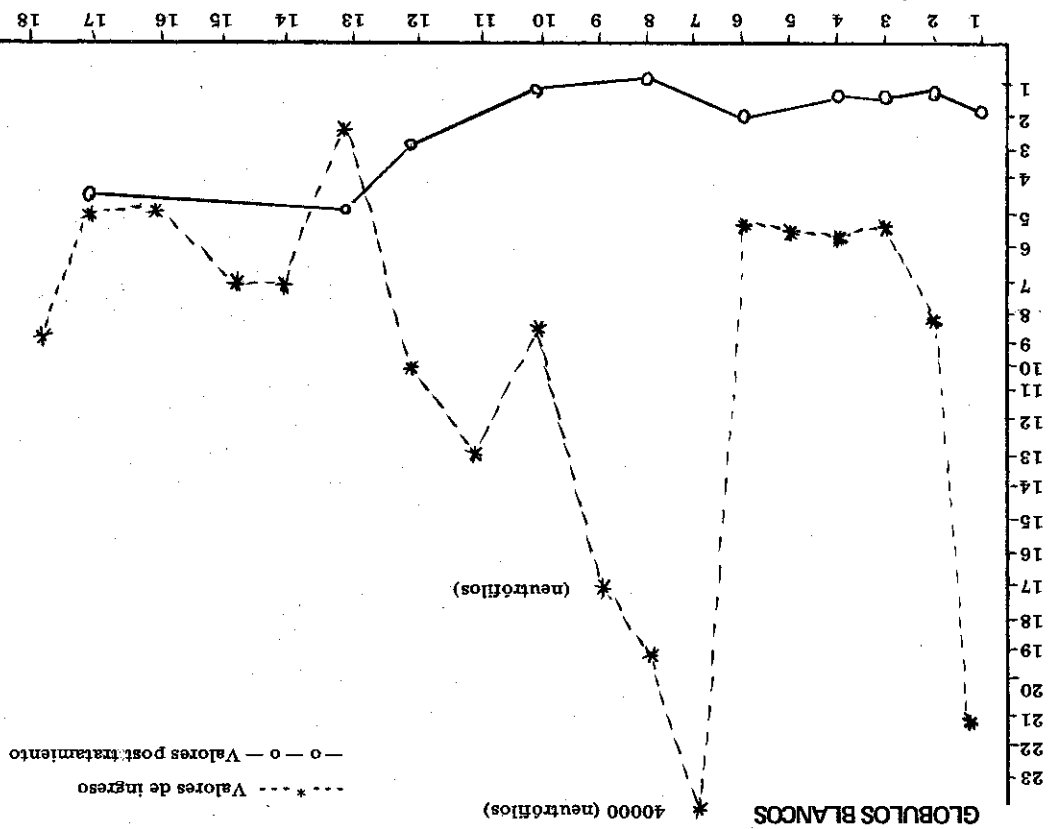
Las plaquetas se hallaron invariablemente disminuídas en todos los casos, variando desde cifras de 25,000 hasta 95,000 por mm. cúbico. Lamentablemente no se hizo control post-tratamiento en ningún caso.

Por último la velocidad de sedimentación se encontró elevada en todos los casos, por arriba de 120 mm. a la hora, descendiendo cuando el tratamiento fue adecuado.

Antes de concluir el tema de Laboratorio, se hará una mención acerca del uso de los Rayos X para el diagnóstico de la leucemia. Los hallazgos más frecuentes consisten en bandas radiolucientes, adelgazamiento del periostio, osteoporosis y lesiones líticas, especialmente en huesos largos y vertebras. En nuestros casos, once estudios óseos de Rayos X fueron realizados, de los cuales tres fueron positivos para lesiones osteolíticas, especialmente en miembros inferiores. (1)

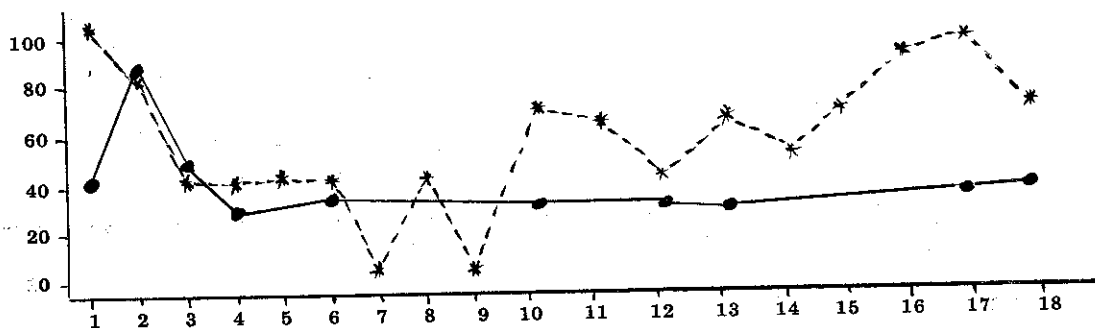
LABORATORIO

Número de
glóbulos
por m.m.
cúbico por
mil.

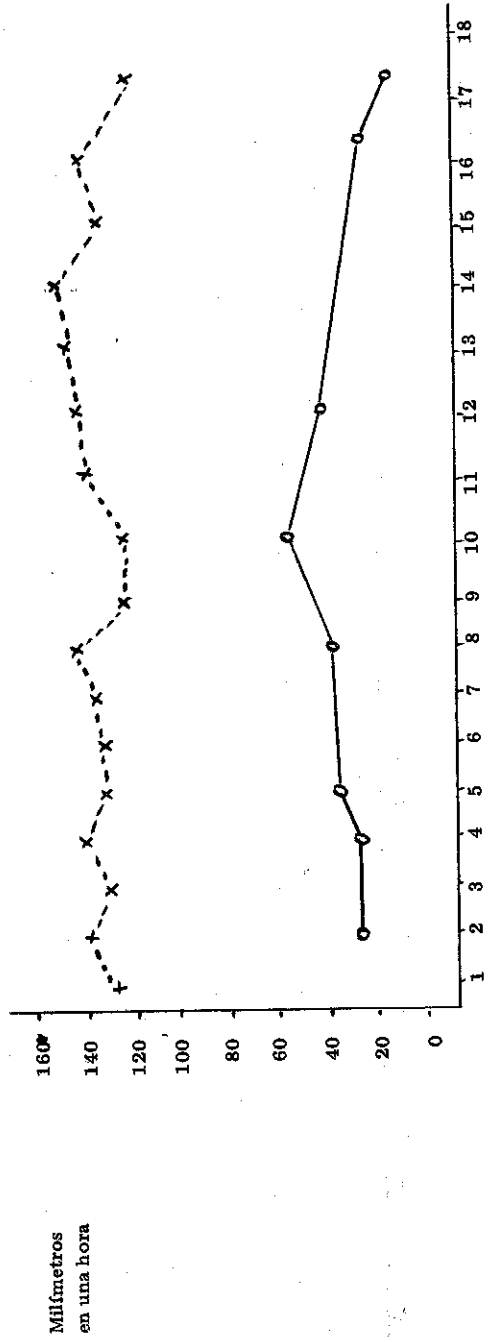


◆ LINFOCITOS

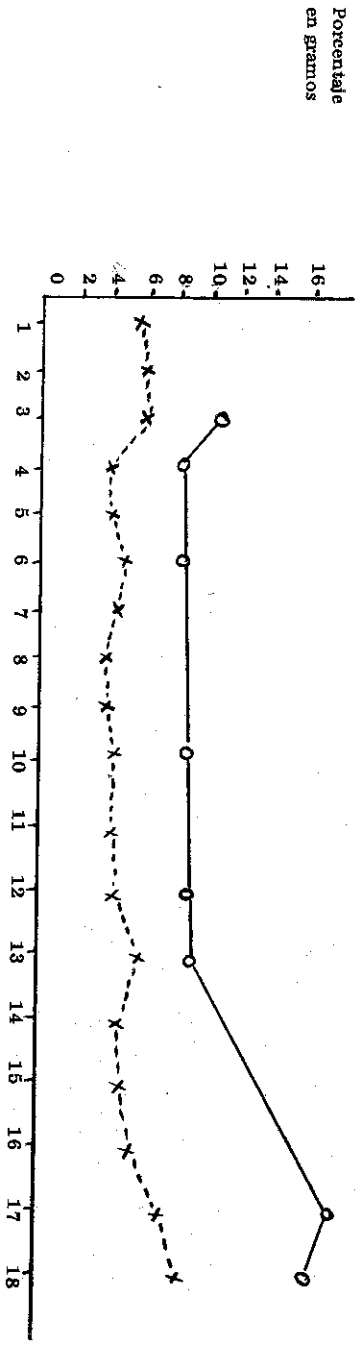
Porcentaje
por m.m.
cúbico



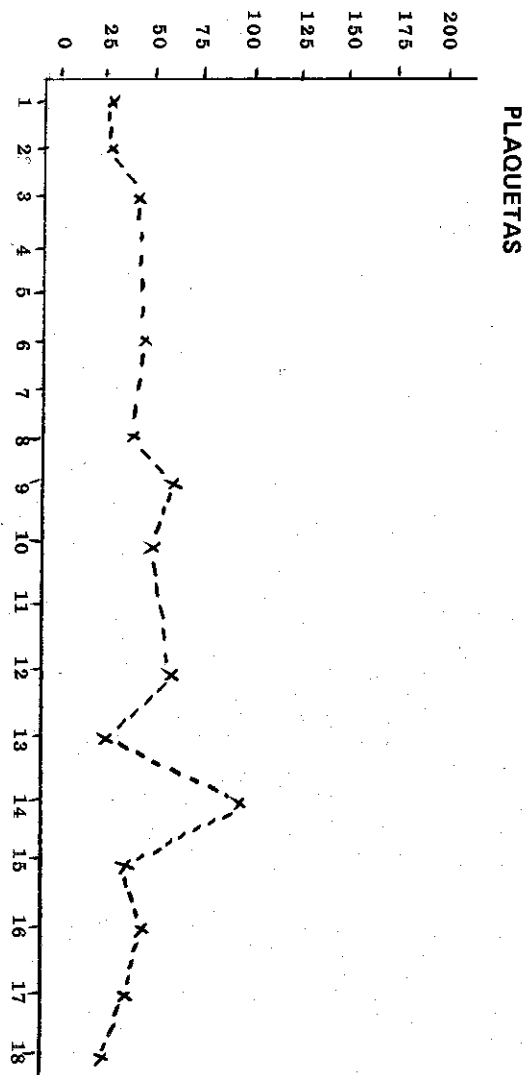
SEDIMENTACION



HEMOGLOBINA



Número de
Plaquetas
por m.m.
cúbico
por mil



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Usualmente, la leucemia de la niñez se diagnostica sin dificultad después de examinar la sangre periférica y la médula ósea. En casos difíciles la leucemia debe diferenciarse de otros desórdenes en los cuales hay alteración del cuadro hematológico. El paso más importante en el diagnóstico de la Leucemia Infantil es la sospecha clínica del diagnóstico para su investigación subsecuente por laboratorio. (29)

Algunos cambios normales de los leucocitos durante la infancia pueden simular leucemia. Durante los primeros años un aumento en el recuento de linfocitos es normal, debiendo tenerse en mente para no darle un significado incorrecto. Un diagnóstico erróneo de tipo puede hacerse en los niños pequeños por causa de un aumento en el recuento de glóbulos blancos, con preponderancia de linfocitos, presencia de moderada denopatía cervical y un bazo palpable. En estos niños los recuentos globulares se encuentran en el límite superior de lo normal y nunca se han encontrado blastos en sangre periférica. El aumento de los Ganglios Cervicales se debe generalmente a infecciones respiratorias superiores a repetición y el aumento del bazo es normal en los niños pequeños.

La púrpura Trombocitopénica Idiopática puede suponer por el apareamiento de petequias y manifestaciones hemorrágicas, sin embargo, la aspiración de médula ósea demostrará un aumento en el recuento de megacariocitos, los cuales se encuentran invariablemente disminuidos en la leucemia. Los pacientes con Púrpura Trombocitopénica raramente presentan anemia severa y su médula ósea revela normal eritropoyesis o granulopoyesis.

Las reticuloendoteliosis en los niños no asociadas con cambios hematológicos característicos, ematemesis súbita y melena, pueden ocurrir con disminución en el número de plaquetas. Sin embargo, células reticuloendoteliales indiferenciadas pueden identificarse en la médula ósea y en las biopsias de piel.

La más frecuente condición pancitopénica que se confunde con la leucemia, es la Anemia Aplástica. Los pacientes con Anemia Aplástica presentan una médula ósea que revela un descenso progresivo de los elementos mieloides, células rojas nucleadas y megacariocitos. En la leucemia a excepción de los estados hipoplásticos inducidos por el tratamiento o de las

rarísimas remisiones espontáneas, la médula ósea y la sangre periférica presentan gran cantidad de células inmaduras.

Algunas veces los pacientes con Neuroblastoma, especialmente los que presentan el tipo llamado Simpaticoblastoma, pueden presentar cuadros medulares sugestivos de leucemia. La identificación de Seudorosetas con células arregladas alrededor de una masa central harán el diagnóstico de Neuroblastoma. Otros signos clínicos tales como la presencia de una masa anormal con desplazamiento del riñón y áreas focales de calcificación pueden sugerir el diagnóstico de Neuroblastoma.

La Mononucleosis Infecciosa se diferenciará por la ausencia significativa de anemia, trombocitopenia y por un examen de frote periférico de sangre. La adenopatía o esplenomegalia pueden parecerse a la leucemia. El suero del paciente con Mononucleosis generalmente presenta títulos altos de anticuerpos heterófilos. Aunque algunas veces las Células Downey Tipo III parecen linfoblastos, el apareamiento de gran número de este tipo de células apunta hacia el diagnóstico de Mononucleosis Infecciosa. En los casos en los cuales el diagnóstico se haga dudoso, la aspiración de la médula ósea excluirá el diagnóstico de leucemia.

La Linfocitosis Infecciosa Aguda ocurre esporádicamente así como en forma epidémica y se caracteriza por una leucocitosis debida a un aumento de pequeños linfocitos normales.

La benignidad del curso clínico, la ausencia de anemia, trombocitopenia y la ausencia de hipertrofia ganglionar y esplénica, pueden servir para distinguir esta enfermedad de la Leucemia Aguda. Algunas veces el cuadro de sangre periférica de esta enfermedad es muy parecida al de la Leucemia Granulocítica Crónica, sin embargo, ésta última raramente se ve en personas por debajo de 40 años.

Por las múltiples manifestaciones clínicas que adopta la leucemia, muchas veces se deberá hacer diagnóstico diferencial con Fiebre Reumática o Artritis Reumatoidea. El diagnóstico a veces es difícil y no se sospecha sino hasta encontrar hipertrofia ganglionar y esplénica, o ausencia de respuesta al tratamiento por salicilatos. El examen de frote periférico y más específicamente el de médula ósea serán la base para el diagnóstico diferencial. La diferenciación entre la leucemia y las reacciones leucemoides se dificultará en lo que respecta la Leucemia Congénita o sepsis del recién nacido y a casos de

Leucemia Crónica Mielógena en la niñez. La anemia moderna, recuento de plaquetas normal y ausencia de Esplenomegalia puede ayudar para el diagnóstico. En nuestro medio deberá tenerse en cuenta reacciones leucemoides del tipo de la tos ferina y la tuberculosis miliar.

TRATAMIENTO

Uno de los propósitos primordiales que se pretende con este trabajo, es el de revisar, comentar y actualizar nuestros conocimientos acerca del tratamiento de la Leucemia Infantil.

Para una mejor exposición del tratamiento antileucémico, se dividirá en dos partes la misma:

1. Farmacología de las drogas antileucémicas
2. Uso de las mismas en los distintos tipos de leucemia.

Revisaremos casi en forma exclusiva el tratamiento de la Leucemia Aguda por ser ésta el 90-95 por ciento de los casos de Leucemia Infantil, mencionando en forma somera el tratamiento de Leucemia Crónica.

Un gran número de drogas se han venido experimentando en el tratamiento de la leucemia desde el descubrimiento de la 6-mercaptopurina, hace 20 años. Desde un punto de vista histórico (y práctico) se puede dividir a las drogas antileucémicas en tres grupos: Agentes Alquilantes, Antimetabolitos y un grupo misceláneo en el que se encuentran derivados de algunas plantas, antibióticos, enzimas y hormonas. (28)

La quimioterapia es en realidad, la única forma de tratar enfermedades neoplásicas diseminadas del tipo de la leucemia, a las cuales resultan inefectivos los intentos "regionales" para controlarla, especialmente en las leucemias infantiles, de inicio y curso tan rápido.

Las drogas usadas en el tratamiento de las Leucemias Agudas Infantiles, son:

Agente Alquilante

Mostazas: está la Ciclofosfamida, es una mostaza fosforilada. Se mantiene en forma inactiva *in vitro* y en el suero del paciente, siendo activada por el hígado. Su acción está basada en la propiedad de los radicales alquil para combinarse con grupos susceptibles de los tejidos. Se puede administrar en forma oral (3 mg./Kg./día) o intravenosa (en adultos: 22 mg./día). Se ha usado en tratamientos de Leucemia Linfoblástica Infantil. Produce efectos secundarios: depresión medular, alopecia y por los metabolitos irritantes que se excretan por la orina puede causar cistitis hemorrágica. (5) (8) (28)

Antimetabolitos

Antagonistas del Acido Fólico: el Aminopterin (Metotrexate) es el único que actualmente se usa en la quimioterapia antileucémica. Su acción es la de impedir la reducción en forma enzimática del Acido Fólico o Tetrahidrofólico, con lo que se impide el uso de éste para síntesis protéica (DNA) en la célula leucémica. Tiene una afinidad por la reductasa del Acido Fólico 100,000 veces más potente que la del Acido Fólico mismo. Puede administrarse en forma oral 0.07-0.14 mg./Kg./día o intravenosa 20-30 mg./m²/2 veces por semana. Se usa especialmente en el tratamiento de mantenimiento, durante las remisiones pero puede usarse para inducción de remisión. Se usa frecuentemente en el tratamiento de la Meningitis Leucémica, administrándola en forma intratecal a dosis de 5-10 mg. diarios, hasta que la cuenta de Blastos en el Líquido Ceforraquídeo baja de 10 x cc. Debe hacerse bajo estricto control médico, ya que se han descrito muertes después de administrarla en esta forma. Entre sus efectos tóxicos se presentan: diarrea, dolor abdominal, ulceraciones orales, alopecia, depresión medular y ocasionalmente se han reportado Hepatitis con Fibrosis. Esta droga se ha usado incluso en forma intraarterial cuando se tiene Acido Folínico (el metabolito cuya producción bloquea) para contrarrestar sus efectos tóxicos. (5) (28) (31)

Antagonistas de las Purinas: gran número de este tipo de drogas se han experimentado, pero hasta la fecha sólo dos han probado tener importancia clínica: 6-mercaptopruina y la 6-tioguanina. Actúan en diferentes sitios de la síntesis de las purinas, especialmente en reacciones iniciales. Ambos se usan en el tratamiento de las leucemias agudas: la 6-mercaptopurina se da por boca a dosis de 2.6 mg./Kg./día y es efectiva en la

terapia de mantenimiento así como en tratamiento combinado para inducir remisión. Relativamente carece de efectos colaterales, pero produce depresión de médula ósea y sintomatología gastrointestinal. La situación de la 6-tioguanina es aún poco estable, pero se ha usado en combinación con otras drogas para el tratamiento de la Leucemia Mieloblástica. (5) (28)

Antagonistas de la Pirimidinas: mencionaremos dentro de este grupo, la Arabinosa Citosina, un nucleósido sintético de las pirimidinas. Interfiere en la síntesis de Acido de Oxicitídílico a partir de Acido Citidílico, inhibiendo así la síntesis de DNA. Se activa por fosforilación. Se administra en forma intravenosa a dosis de 100 mg./m²/ en infusiones para una hora o a 30 mg./m²/ en infusiones para doce horas. Se ha encontrado nueva respuesta en pacientes adultos de todo tipo de leucemias, pero especialmente de tipo Mieloblástico. En niños se ha usado en Leucemia Mieloblástica con resultados satisfactorios. Se usa para inducir remisión y se han obtenido hasta en un 25 por ciento de los pacientes con Leucemia Mieloblástica y 20 por ciento de Leucemia Linfoblástica, un porcentaje mayor de lo obtenido con tratamiento de 6-mercaptopurina. Sus efectos tóxicos incluyen depresión medular, trastorno gastrointestinal y ocasionalmente trastorno hepático. Puede usarse también en el tratamiento de la Meningitis Leucémica, en forma intratecal a dosis de 50 mg. en dosis repetidas por 2-3 veces. (5) (7) (28)

Grupo Misceláneo

Derivados de la Vinca Rosea (Catharanthus Roseus). Se han obtenido más de 30 alcaloides, derivados de esta planta. de los cuales cuatro poseen propiedades antineoplásicas. Sin embargo, sólo 2: Vincristina y Vinblastina han podido usarse en la clínica. Ambas difieren únicamente en un grupo aldehído y actúan interfiriendo en la síntesis de RNA (su sitio de acción específico se desconoce). La Vincristina ha sido usada en forma más generalizada en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Infantil, pues la Vinblastina se ha usado más en Enfermedad de Hodgkin y Cariocarcinoma, sin embargo, se ha usado ambas drogas en el tratamiento de leucemia de pacientes que tienen efectos colaterales severos con otras drogas. El efecto de estas drogas es sinérgico. La característica principal de la Vincristina es la propiedad de inducir remisión en los pacientes con leucemias resistentes a otros tratamientos. Se ha obtenido a través de diferentes estudios, remisiones en un 60-85 por ciento de los pacientes tratados con estas drogas. El uso es sólo I.V. a

dosis de 1 mg./m²/semana pudiendo luego elevarse a 2 mg./m²/semana. Los efectos secundarios característicos de esta droga son manifestaciones de neurotoxicidad; parestesias, arreflexia, parálisis de nervios craneales y debilidad de grupos musculares, constipación y alopecia también son comunes. (5) (12) (20) (28)

Antibióticos: Daunorrubicina (daunomicina, Rubidomicina), se obtiene de cultivo de dos sepas de *Streptomyces*: *Peucetius* y *Caeruleobidus*.

Este antibiótico inhibe el crecimiento celular, disminuye el índice de divisiones mitóticas y produce aberraciones cromosómicas. Interfiere en las síntesis de RNA y DNA, pero su sitio exacto de acción no se conoce.

Ha demostrado tener buen efecto tanto en Leucemia Linfoblástica como en la Mieloblástica, en la que es la droga de elección. Se administra en forma intravenosa a dosis de 1-2 mg./Kg./día o 25 mg./m²/semana. En combinación con esteroides se han obtenido excelentes resultados en el tratamiento de leucemias resistentes al tratamiento. Entre los efectos secundarios de la droga se cuentan: aplasia de médula ósea, ulceraciones orales, efectos cushingoides, celulitis en el sitio de inyección y especialmente en adultos, toxicidad cardíaca dando fallo cardíaco congestivo, hipotensión y disnea. (3) (5) (15) (19) (28)

Enzimas: en este grupo tenemos la L-Asparginasa, enzima distribuida ampliamente por la naturaleza, pero que sin embargo, no siempre tiene actividad antitumoral. Sólo *E. Coli* en su facción E-2 posee L-Asparginasa con actividad antitumoral. Su actividad reside en la inhibición de la síntesis protéica por las células leucémicas.

Es efectiva en la inducción de remisiones en Leucemia Linfoblástica pero sin alcanzar niveles satisfactorios, además, la duración de las mismas es muy corta a pesar de tener tratamiento de mantenimiento adecuado. La dosis promedio es de 4000 UI/m²/día o 20000 UI/m²/semana. Tiene el inconveniente de producir efectos secundarios notables: fiebre, vómitos, pérdida de peso, anafilaxia, anomalías de la coagulación, trastorno hepático y renal y pancreatitis hemorrágica; estos efectos secundarios son menores durante la administración semana. (5) (25) (28) (36)

Hormonas Suprarrenales: los Glucocorticoides han sido empleados en la terapéutica de ésta y varias otras enfermedades desde ya hace más de 15 años, con resultados bastante satisfactorios. No se entrará en detalles acerca de la fisiología-farmacología en general de estas drogas, pues ya se tiene conocimiento de las mismas desde hace algún tiempo, únicamente recalcaremos las acciones por las cuales son empleadas en el tratamiento de la leucemia: ejerce un efecto antianabólico sobre ciertos tejidos, del cual el linfático es el más afectado, se ha descrito una acción regenerativa sobre la médula ósea y, por último, por los efectos benéficos sobre el estado general del paciente. Se usa especialmente en Leucemias Linfoides, tanto en inducción de remisión como en tratamiento de mantenimiento. Las dosis varían desde 0.7-2 mg./Kg./día de Prednisona o su equivalente, hasta un máximo de 60 mg. por día. Entre sus muchos efectos secundarios podemos mencionar: cushing iatrógeno, ulceraciones gastrointestinales, osteoporosis y retardo del crecimiento. Pueden usarse también en el tratamiento de Leucemia Crónica.

Como se dijo con anterioridad, sólo se hará una revisión somera de las drogas más comúnmente usadas en el tratamiento de la Leucemia Crónica, pues ésta se presenta en forma esporádica en los niños.

Para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica, se usa primordialmente dos drogas: Busulfán, un agente alquilante y la Hidroxiurea. La primera produce efectos secundarios como insuficiencia adrenal, esterilidad y amenorrea, mientras que la segunda tiende a causar anemia megaloblástica. Otras drogas que pueden usarse son: Dibromomanitol, Pipobronan y Pipsulfan. (5)

Para el tratamiento de la Leucemia Linfóide Crónica, la forma de leucemia de más larga evolución, probablemente no sea necesaria ninguna droga a menos que se desarrollen síntomas como linfadenopatía o visceromegalia, iniciándose entonces tratamiento con dos drogas: Ciclofosfamida o Clorambucil. Esta última es un agente alquilante con acción específica sobre el linfocito. (5)

También se ha usado desde hace muchos años la radioterapia para el tratamiento de la Leucemia Crónica, especialmente la Leucemia Mieloide Crónica, obteniéndose una disminución de la leucocitosis así como involución de los órganos hipertrofiados.

Por último, se hará mención sobre las últimas investigaciones al respecto del tratamiento de la leucemia a partir de virus o bacterias, más específicamente Bacilo de Calmette y Guérin. En general, el tratamiento a partir de virus se basa en las propiedades citolíticas propias del virus, en la citólisis inmunológica que pueden inducir al invadir la célula leucémica y en la propiedad vírica de producción de interferón. Todas estas acciones producen en el enfermo una respuesta inmunológica que ocasionan un ataque de su organismo sobre las propias células leucémicas, causando la destrucción de las mismas. Actualmente este proceso se encuentra aún en fase de experimentación pero Mathé ha tenido resultados impresionantes en el tratamiento de Leucemia Aguda en fase de remisión, cuando las células malignas se encuentran en menor cantidad. (10) (16) (17) (34) (35)

El otro tratamiento actual se basa en la administración de Vacuna BCG a pacientes leucémicos, desconocemos el mecanismo intrínseco de acción de este tratamiento, pero probablemente se basa en observaciones hechas ya hace más de 30 años acerca de la mejoría del cuadro hemático de sujetos leucémicos en los cuales se desarrollaba una Tuberculosis. Prácticamente sólo Mathé, en Inglaterra, ha experimentado con este tratamiento en pacientes con más de 3 o 4 remisiones que presentaban un cuadro resistente a tratamiento clásico y refiere tener resultados por demás satisfactorios. En 1970 se hizo un estudio comparativo en los países escandinavos, donde se tienen distintos programas de vacunación con BCG, observándose en los tres países: Noruega, Suecia y Dinamarca, una baja de la incidencia de Leucemia Infantil durante los años de protección con BCG. (10) (16) (17)

Al igual que el tratamiento con virus, el tratamiento con BCG se encuentra aún en su fase de experimentación y no puede darse resultados concluyentes acerca de la eficacia de los mismos.

Específicamente, lo que se persigue al iniciar el tratamiento antileucémico, es conseguir la remisión de la enfermedad, pues el paciente que experimenta una remisión obtendrá la desaparición completa de toda la sintomatología, incluyendo la fiebre, infecciones, hemorragias, dolor y cualquier otra que se pueda presentar, con lo que el paciente puede regresar a su vida normal.

Se ha demostrado que los pacientes que no obtienen una remisión completa con la terapéutica inicial, tienen una

sobrevida más corta. De aquí se desprende la necesidad de seleccionar para el tratamiento inicial de la leucemia la droga o combinación de drogas, que tenga el más alto porcentaje de producción de remisiones.

Leucemia Linfoblástica. Remisión completa con el uso de un solo agente quimioterapéutico únicamente se obtiene en un 25-35 por ciento de los pacientes, por lo que se prefiere el tratamiento combinado. El tratamiento que mayor porcentaje de remisiones posee actualmente es la combinación de Prednisona y Vincristina, el cual pasa del 80 por ciento de remisiones. Tiene la ventaja de que pueden inducirse dos y hasta tres remisiones con la misma combinación, cosa que no se obtiene con las otras drogas. En su orden, le siguen en efectividad (siempre combinadas con esteroides): 6-mercaptopurina: 50-60 o/o, Metotrexato: 40-50 o/o, Ciclofosfáida: 30 o/o y L-Asparaginasa: 20 o/o. (1) (2) (14) (24)

La remisión se obtiene en promedio, a las 2 o 3 semanas de tratamiento en el caso de Vincristina y a las 4 u 8 semanas en el caso de las otras cuatro drogas. Con estas últimas drogas es necesario llevar el recuento de glóbulos blancos por debajo de 2000 por milímetro cúbico. (24)

Se debe mencionar, los cuidados que deben observarse durante la administración de este tipo de medicamentos. Se debe vigilar la función renal, la nefropatía por ácido úrico y la alopecia. (1)

Posteriormente al lograrse la remisión de la enfermedad, deberá instituirse un tratamiento de mantenimiento, pues la enfermedad tendrá exacerbación en unas 10 semanas sin ningún tratamiento. Según trabajos de 1970, los esteroides y la Vincristina no deben usarse en este tipo de tratamiento, debiendo hacerlo con Metotrexato y 6-mercaptopurina, en ese orden de preferencia. (18) (21)

Leucemia Mieloblástica. El promedio de remisiones logradas en el tratamiento de la Leucemia Mieloblástica es muy inferior al de la Leucemia Linfoblástica, no llegando al 40 por ciento, a pesar de la mejoría en el tratamiento de esta enfermedad experimentada en los últimos 2 años con la introducción de la Daunorubicina y la Citosina, en donde la primera de estas drogas se ha convertido en el tratamiento de elección. En caso de obtenerse remisión, se recomienda el tratamiento de mantenimiento con la combinación 6-Mercaptopurina y

En nuestra serie de casos de Leucemia Infantil, se pudo obtener remisión en 12 de 18 casos (66.6 por ciento), lo cual es un porcentaje aceptable si se toma en cuenta que actualmente en nuestro medio, únicamente contamos con tres drogas para el tratamiento de la Leucemia Aguda Infantil que fue el 100 por ciento de nuestros casos. En dos pacientes se obtuvo 2 remisiones.

La droga más usada en el tratamiento de la Leucemia Infantil en nuestro medio, resultó ser la Prednisona que se usó en el 88.8 por ciento de los casos a dosis que variaron entre 30 y 60 mg. por día. En segundo término se usó la 6-mercaptopurina en el 50 por ciento de los casos a dosis de 50-100 mg. cada día y Metotrexate a dosis de 2.5-7.5 mg. por día en el 33.3 por ciento de los casos. Un total de 12 casos (66.6 por ciento) recibieron tratamiento doble, de los cuales 8 tuvieron remisión.

Por último, en el tratamiento de mantenimiento durante las remisiones observadas, fueron usadas 6-mercaptopurina en 6 casos, Metotrexate en 4 y Prednisona en 5.

Es importante hacer énfasis a esta altura, en la llamada terapia de sostén para el paciente leucémico, la cual está encaminada a la prevención de sus mayores complicaciones: la hemorragia y la infección. La primera de estas complicaciones se corregirá por medio de transfusiones de plaquetas o en su defecto de sangre fresca, ambas de menos de 24 horas de extraídas. La segunda complicación se prevendrá con el uso adecuado de los antibióticos disponibles, especialmente potentes y de amplio espectro tipo: Staphicillin y Colimicina. (1) En nuestro grupo de pacientes se usó invariablemente y sin excepción la transfusión de sangre fresca para terapia de sostén, recibiendo un promedio de 5 transfusiones por paciente, con un máximo de 10 y un mínimo de 2. En cuanto a la protección por infección, también recibieron ayuda terapéutica de actualidad con los mejotes antibióticos, usando incluso gammaglobulina para un caso de complicación por varicela.

Es de especial importancia mencionar la prevención de la nefritis urémica, lo cual se logra con la simple administración de líquidos (PO o IV) y de bicarbonato de sodio.

Como puede observarse, el tratamiento de la leucemia es un proceso complejo en el cual intervienen no sólo el Médico tratante, quien será el responsable directo del mismo, sino personal de enfermería, personal técnico de laboratorio e infinidad de personas. La meta inicial del mismo debe ser la prolongación de la vida, de preferencia una vida normal que permite al paciente desenvolverse en forma adecuada dentro de su medio.

Merece mención especial el manejo experto que la familia del paciente leucémico requiere, previniéndola acerca de los problemas que deberá encarar; la verdad debe decirse a los padres o a los miembros de la familia en forma delicada y deberán atenderse las visitas especiales que hagan al Médico tratante los miembros de la familia. No es necesario usar el término de Leucemia Aguda, pudiendo referirse a ella como un serio trastorno de la sangre y de los órganos del cuerpo. No debe excluirse el interrogatorio acerca del curso de la enfermedad, del tratamiento y cura en otras partes del mundo o del tiempo de sobrevida que pueda tener el paciente. Los padres deberán ser preparados para la eventual pérdida del hijo, sin despojarlos de la esperanza de la prolongación de la vida y del descubrimiento de un nuevo tratamiento.

CURSO Y PRONOSTICO

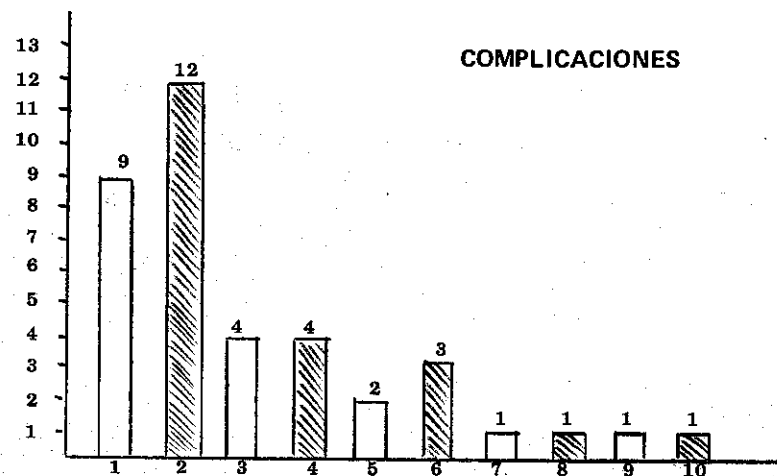
Prácticamente, el curso de la leucemia es único, aunque varíe el tiempo de evolución de la misma, siendo ésta una enfermedad inexorable que tarde o temprano terminará con la muerte del paciente, a través de alguna de sus complicaciones, de las cuales las más frecuentes son la hemorragia y la infección.

Muchos artículos, especialmente de revistas populares no relacionadas con el medio de la medicina, han publicado artículos en los que se mencionan sobrevidas promedio de 4-5 años, sin embargo, estudios recientes (1969) realizados por el Centro Médico de San Francisco California y otras 35 instituciones de los Estados Unidos, revisaron el promedio de vida de los pacientes de Leucemia Aguda Infantil, dando un resultado que oscila entre 14-24 meses. (30) En realidad, menos del uno por ciento de los pacientes sobreviven 3 años o más, aunque se tiene reporte de un caso de sobrevida de 16 años. (6)

El promedio de sobrevida que se expone en el párrafo anterior, se logra con el uso de drogas que actualmente no poseemos en nuestro medio, sin embargo, al revisar trabajos en los cuales únicamente se usaron las drogas que tenemos a nuestro alcance, el promedio de vida disminuye, así tenemos que el promedio de sobrevida con estas drogas es de 9-12 meses. (1) (29)

Como cabría esperarse, el curso de la leucemia en nuestros pacientes, fue de evolución fatal en el 83 por ciento y únicamente tres pacientes han sobrevivido. El promedio general de sobrevida fue de 6 meses con 15 días. El máximo de vida lo tiene un paciente actualmente vivo después de un año 11 meses (1969). El mínimo de sobrevida fue de 8 días (1967). Las causas más frecuentes de muerte, como cabría esperarse fueron las infecciones (66.6 por ciento) y las hemorragias (50 por ciento).

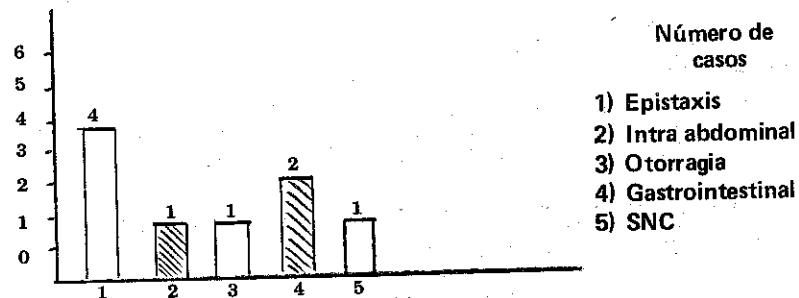
Cabe esperarse sin embargo, una mejoría en estos resultados cuando contemos en nuestro medio con un armamentario terapéutico Infantil, el cual les permita una sobrevida mayor y mejor. Debe intentarse todo lo que esté a nuestro alcance para lograr este cometido, hasta que algún día pueda conseguirse la erradicación, prevención y/o completa cura de la enfermedad.



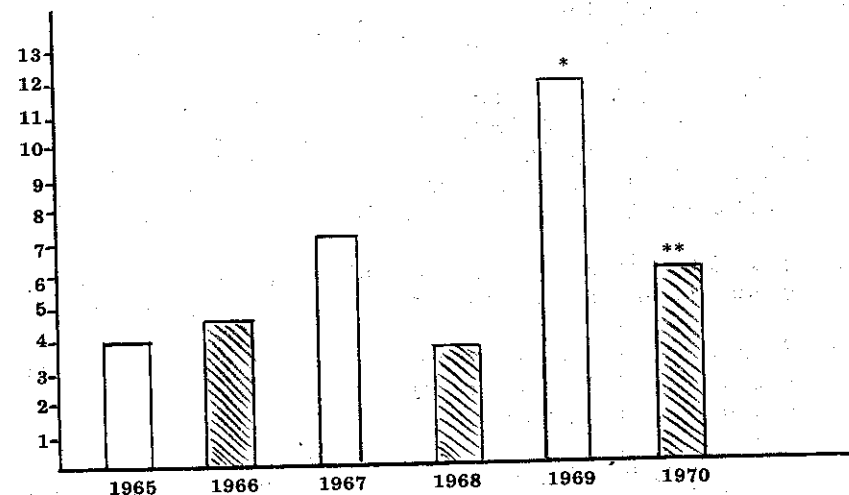
Número de casos

- | | | |
|---------------------------|---------------------|-----------------------|
| 1) Hemorragia | 5) Moniliásis | 8) Infección Urinaria |
| 2) Bronconeumonía | 6) Diarrea Inf. | 9) Cushing yatrógeno |
| 3) Septicemia | 7) Parálisis facial | 10) Varicela |
| 4) Insuficiencia cardíaca | | |

HEMORRAGIA



SOBREVIDA POR AÑOS



Número de meses

1965: 4m 12d
 1966: 4m 29d
 1967: 7m 18d
 1968: 4m 5d
 1969: 11m 28d
 1970: 6m 3d

* 1 paciente vivo
 ** 2 pacientes vivos

PROMEDIO GENERAL DE SOBREVIDA: 6 meses 15 días

CONCLUSIONES

A. Generales

- 1.— La Leucemia Infantil es, predominantemente, una enfermedad aguda de curso progresivo e inexorable.
- 2.— Tiende a atacar en mayor proporción a niños menores de cuatro años, y a hombres más que a mujeres.
- 3.— A pesar de las investigaciones realizadas hasta la fecha, la etiología de la enfermedad continúa siendo un enigma. Se ha insistido en la posibilidad de origen viral o genético, pero no ha podido establecerse en forma concreta ninguna de las dos teorías.
- 4.— Fundamentalmente, los sistemas más afectados son, el hematopoyético y el retículo-endotelial.
- 5.— La afectación del sistema nervioso central puede alcanzar las meninges y producir síntomas y signos de irritación meníngea, siendo básico hacer el diagnóstico diferencial con problemas de tipo bacteriano, ya que la conducta a seguir es diferente y de vital importancia para el paciente.
- 6.— Los últimos avances en la quimioterapia, han podido proporcionar a estos pacientes una mayor supervivencia.
- 7.— Siguen siendo indispensables las medidas terapéuticas de sostén, especialmente las tendientes a evitar las complicaciones iatrogénicas.
- 8.— En vista de los efectos secundarios que presentan todas las drogas anti-leucémicas, el tratamiento debe ser supervisado por el personal médico especializado.
- 9.— El promedio general de sobrevida del paciente leucémico infantil, varía de doce a veinticuatro meses.

B. Particulares

- 1.— Se encontraron e investigaron, 18 casos de leucemia en el Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, ingresados durante los últimos cinco años.

- 2.— Nuestras estadísticas generales, en cuanto a incidencia, tipo y variedad de leucemia, así como manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio, coinciden con los datos reportados en otras partes del mundo.
- 3.— Lamentablemente, en nuestro medio no podemos disfrutar de los adelantos terapéuticos realizados en otros países, contando únicamente con tres drogas para el tratamiento de nuestros pacientes.
- 4.— El promedio de vida para el paciente leucémico infantil de nuestro medio, es de 6 meses con 15 días, cifra muy por debajo de las obtenidas en otros países y resultado lógico de nuestra pobreza terapéutica y ambiental.
- 5.— La sobrevida de nuestros pacientes se vió afectada drásticamente, por las malas condiciones generales asociadas a la enfermedad, incluso hubo dos pacientes catalogados con desnutrición grado III.

RECOMENDACIONES

- 1.— Procurar hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad, pues esto mejorará el curso y pronóstico de la misma.
- 2.— Contar con mejores medios de divulgación respecto de la clínica y terapéutica actual de la enfermedad dentro de nuestro medio.
- 3.— Procurar por todos los medios posibles, la obtención de las drogas de selección, para poder lograr la remisión de la enfermedad.
- 4.— Hacer un llamado a las instituciones estatales, para procurar la obtención de las drogas más eficaces con que se cuenta en la actualidad, y así poder ofrecerle a los pacientes de este tipo, la mejor terapéutica posible.



BIBLIOGRAFIA

- 1.— American Cancer Society. Clinical aspects of acute leukemia. Reprints from Ca-A Cancer Journal for Clinicians. 14, 15, 1964, 1965. 44 p.
- 2.— Bennett, J.M., et al. Lymphoblastic leukemia. Brit Med J. 2:513, May 24, 1969.
- 3.— Bonadama, G., et al. Cardiac toxicity of Daunorubicin. The Lancet 1:837-38, April 19, 1969.
- 4.— Dameshek, W. La leucemia. Versión española de A. Zubizarraeta. Barcelona, Ed. Científico-Médica, 1967. 696 p.
- 5.— Drugs in treatment of leukemia. Brit Med J. 4:395-7, November 2, 1968.
- 6.— Ellison, R.R., et al. Acute leukemia, relapse after prolongue o remission. J. Ped. 76:926-7, June, 1970.
- 7.— Feldman, F., et al. Arabinosyl Cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. Blood 32:507-23, October, 1968.
- 8.— Fernbach, D.J. Cyclofosfamide for acute leukemia. New Eng J. Med. 280:903, April 17, 1969.
- 9.— Glattre, E. leukemia mortality in Norway. The Lancet 1:526. March 7, 1970.
- 10.— Gross, S. Leukemia and inmune response. The Lancet 1:194, January 24, 1970.
- 11.— Guns, F.W., et al. Distribution of acute leukemia in time and space. Studies in New Zeland. Brit M e J 4:604, December 7, 1968.
- 12.— Haggard, M.E., et al. Vincristine in acute leukemia of childhood. Cancer 22:438-44. August. 1968.
- 13.— Hall, C.A. The Blood in disease. Philadelphia. J.B. Lippincott Company, 1968. 292 p.

- 14.— Hardisty, R.m., et al. Vincristine and prednisone for the induction of remission in acute childhood leukemia. Brit Med J. 2:662-5, June 14, 1970.
- 15.— Holton, C.P., et al. Clinical study of Daunomycin (NSC-82151) in children with acute leukemia. Cancer 22:104-7, November, 1968.
- 16.— Immunologica aspects of cancer. Brit Med J. 1:582, March 7, 1970.
- 17.— Immunological aspects of Leukemogenesis. Brit Med J. 4:443, November 21, 1970.
- 18.— Krivit, W., et al. Chemotherapy after prolonged leukemia remission. J. Ped. 76:138-41, January, 1970.
- 19.— Malpas, J.S. Daunorubicin in acute myelocytic Leukemia. The Lancet 1:469-70, March 1, 1969.
- 20.— Massimo, L., et al, vincristine plus Vinblastine in acute childhood leukemia. The Lancet 1:469, March 1, 1969.
- 21.— Nago, T., et al. Maintenance therapy in Leukemia, J. Ped. 76:134-7. January, 1970.
- 22.— Pawliger, D.F. Acute leukemia and Turner's Syndrome. The Lancet 1:1345, June 20, 1970.
- 23.— Philadelphia chromosome in leukemia. Brit Med J. 3:419, August 22, 1970.
- 24.— Pinkel, D. Treatment of childhood acute lymphocytic leukemia. J. Ped 77:474-83, September, 1970.
- 25.— Pratty, C.B., et al, Comparison of daily versus weekly L-asparaginase for the treatment of childhood acute leukemia. J. Ped 77:474-83, September, 1970.
- 26.— Prigogina, E. L. Congenital chromosome abnormalities and leukemia. The Lancet 2:524, September 5, 1970.
- 27.— Romey, R.B. et al Simultaneous disparity of bone marrow specimen in acute leukemia. Amer J. Dis Child 117:548-52, May, 1969.

- 28.— Scott, R.B. Cancer Chemotherapy: the first twenty five years. Brit Med J a:259-64, October 31, 1970.
- 29.— Smith, C.H. Blood diseases of infancy and childhood. St. Louis, The CV Mosby Company. 1960. 572 p.
- 30.— Stein, R.C., et al. Prognosis of childhood leukemia, Pediatrics 43:1056-8, June, 1969.
- 31.— Tisman, G. Metrotrexate impurities. The Lancet 1:1178, May 30, 1970.
- 32.— Treatment of acute myeloblastic leukemia. Brit Med J 4:508, November 28, 1970.
- 33.— Vicente, J. Virus y cancer. Revista clínica Española, 118 (5):395, Agosto, 1969.
- 34.— Viza, D.C., et al. Leukemia Antigens. The Lancet 2:493-4. August 30, 1969.
- 35.— Webb, H.E., et al, Viruses in the treatment of cancer. The lancet 1:1206-9, June 6, 1970.
- 36.— Whitecar, J.P., et al. L-asparaginase. New Eng J Med 282:732-35, March 26, 1970.
- 37.— Wintrobe, M. Clinical Hematology. 4th Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1944. 714 p.

Vo.Bo.

Ruth R. de Amaya
Bibliotecaria

Br. JULIO AUGUSTO TOLEDO GODOY

DOCTOR LEONEL RODAS
A s e s o r

DOCTOR FEDERICO SANCHEZ
R e v i s o r

DOCTOR JOSE QUINONEZ
Director Fase III

DOCTOR CARLOS BERNHARD
S e c r e t a r i o

Vo.Bo.

DOCTOR CESAR VARGAS
D e c a n o