

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

INCIDENCIA DE LEUCEMIA EN EL HOSPITAL ROOSEVELT
EN EL AÑO 1974

TESIS

Presentada a la Junta Directiva

de la

Facultad de Ciencias Medicas

POR:

JUAN JAIME MORALES RAMIREZ

en el acto de investidura de:

"MEDICO Y CIRUJANO"

Guatemala, abril de 1977

PLAN DE TESIS

CONTENIDO

1. Introducción
2. Objetivos
3. Material y Métodos
4. Clasificación de la Leucemia
5. Interpretación de los datos obtenidos

DATOS GENERALES

- a. Diagnóstico por médula ósea
- b. Frecuencia por mes
- c. Distribución por edades
- d. Sexo
- e. Origen y procedencia

TRATAMIENTO

- a. Agentes utilizables
- b. Antibióticos

RESUMEN

REVISION BIBLIOGRAFICA

INTRODUCCION

Motivado por el creciente número de casos de Leucemia detectados y diagnosticados por el departamento de Hematología del Hospital Roosevelt, decidí hacer una investigación acerca de la incidencia anual de pacientes leucémicos para darnos cuenta si este proceso patológico ha venido en aumento en el último año.

Con tal motivo consulté los archivos del departamento de Hematología correspondientes al año 1974, donde se encontraron los datos que a continuación se detallarán en este trabajo.

"OBJETIVOS"

1. Dar a conocer el índice actual de Leucemia en sus diferentes estadios.
2. Qué grupo etareo es el más afectado.
3. Conocer las características de la población afectada y las características clínicas que los pacientes presentaron.
4. Basándose en la división tradicional de la Leucemia, cuál de éstas ocupa un lugar preponderante.
5. Analizar el manejo de la Leucemia en el Hospital Roosevelt ya que éste centro refleja el medio guatemalteco.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente trabajo, se utilizó el archivo de registros médicos y la sección de estadística del Hospital Roosevelt. Se obtuvo el listado de los expedientes clínicos codificados por estadística con el diagnóstico de Leucemia.

Con la información obtenida de los casos de Leucemia, se procedió al análisis de cada caso en particular, incluyendo pacientes niños y adultos de ambos sexos abarcando un período de un año comprendido del primero de enero al treinta y uno de diciembre de 1974.

El método utilizado consistió en el análisis de cada caso de Leucemia, atendiendo a su frecuencia por año, por mes calendario, por edad y sexo, la sintomatología clínica y los signos al examen físico.

Definición:

La leucemia es un estado patológico de etiología desconocida y terminación mortal, que se caracteriza por extensa proliferación de los leucocitos y sus precursores en los tejidos del organismo.

Suele ir acompañada por alteraciones cuali y cuantitativas de los glóbulos blancos de la sangre circulante.

Historia:

Aunque pueden encontrarse descripciones relativas a lo que es posible considerar en la actualidad como leucemia que se remontan a los tiempos de Hipócrates, las primeras observaciones microscópicas es probable que sean las hechas por Donné en el caso de Barth (1839) en el Hotel Dieu de París. La leucemia fue considerada por primera vez entidad clínica independiente por Craigie, Bennett y Virchow, en 1845. Solo Virchow apreció que las células afectadas eran leucocitos y no células de pus, proponiendo el nombre de Leucemia (Sangre Blanca), más adelante observó un tipo en el cual predominaba el infarto de los ganglios linfáticos, así como aquel cuya esplenomegalia era acentuada.

Por Newmann (1870) se describió una forma de leucemia mielógena pero que hasta que no se dispuso de los métodos de coloración de Ehrlich para las extensiones de sangre no se pudo saber que las formas esplénica y mielógena eran idénticas.

La leucemia de curso aguda fue descrita por primera vez

Definición:

La leucemia es un estado patológico de etiología desconocida y terminación mortal, que se caracteriza por extensa proliferación de los leucocitos y sus precursores en los tejidos del organismo.

Suele ir acompañada por alteraciones cuali y cuantitativas de los glóbulos blancos de la sangre circulante.

Historia:

Aunque pueden encontrarse descripciones relativas a lo que es posible considerar en la actualidad como leucemia que se remontan a los tiempos de Hipócrates, las primeras observaciones microscópicas es probable que sean las hechas por Donné en el caso de Barth (1839) en el Hotel Dieu de París. La leucemia fue considerada por primera vez entidad clínica independiente por Craigie, Bennett y Virchow, en 1845. Solo Virchow apreció que las células afectadas eran leucocitos y no células de pus, proponiendo el nombre de Leucemia (Sangre Blanca), más adelante observó un tipo en el cual predominaba el infarto de los ganglios linfáticos, así como aquel cuya esplenomegalia era acentuada.

Por Newmann (1870) se describió una forma de leucemia mielógena pero que hasta que no se dispuso de los métodos de coloración de Ehrlich para las extensiones de sangre no se pudo saber que las formas esplénica y mielógena eran idénticas.

La leucemia de curso aguda fue descrita por primera vez por Friedreich en 1857, dando Ebstein en 1889 una descripción clínica adecuada de los síntomas más salientes de esta forma de la enfermedad.

Sin embargo se consideró que la Leucemia aguda era sólo del tipo linfocítico, describiéndose como "Leucemia Mixta" los casos clínicos cuya sangre contenía elementos no granulados a la par que granulocitos, hasta que Naegeli describió el mieloblasto (1900). La identificación de este tipo de célula como miembro de la serie mieloide hizo posible reconocer que algunos casos de Leucemia, agudos o crónicos, pertenecían al tipo mielógeno. La descripción de un pretendido caso de Leucemia monocítica, referido por Reschard y Schillin-Torgau en 1913, hizo suponer la posibilidad de que hubiera otra forma de ésta. Tiene bastante interés que este caso es probable que no fuera de Leucemia Monocítica, en la excepción actual de este término.

Durante los tres últimos decenios se han ido conociendo casos en número creciente de Leucemia sin leucocitos (Leucemia Aleucémica) habiéndose publicado descripciones clínicas y morfológicas más completas en las diversas formas de leucemia, dándose a conocer diversas formas de tratamientos paliativos y estudiándose en mayor extensión, tanto en los mamíferos como en la aves, no obstante apenas se conocía con relación a la causa ni al tratamiento específico de la enfermedad.

CLASIFICACION DE LA LEUCEMIA

La Leucemia se clasifica como aguda, sub-aguda o crónica por el tipo de las células blancas que predominan en la médula ósea y en la circulación sanguínea.

No existe un criterio exacto que pueda aplicarse para designar exactamente la duración de la enfermedad. Es más práctica, especialmente desde que la sobrevida se ha extendido por el empleo de la quimioterapia, emplear los términos de aguda y crónica, en relación a la severidad clínica para calificar más ampliamente, más que por el tiempo o patrón celular predominantemente en la enfermedad.

LEUCEMIA AGUDA:

La célula predominante en la médula ósea y sangre periférica en la mayoría de los pacientes con leucemia aguda es generalmente un tipo primitivo, y hay ausencia virtual de diferenciación celular entre los tipos mieloblásticos o linfoblásticos. La morfología y las características en estos pacientes, no tienen ninguna línea específica de producción celular.

La mayoría de estas células a menudo son clasificadas como linfoblastos porque se asemejan mucho a los linfocitos. Es por esta razón que la leucemia linfoblástica aguda se observa como la forma más común de Leucemia en la niñez.

En los reportes más recientes, el término granulocítico y linfocítico se usan para las Leucemias, en vez de Leucemias mielógenas o linfáticas.

TIPOS GRANULOCITICOS:

Los tipos granulocíticos de leucemia que se encuentran en los niños son de tres tipos: Promielocítica aguda; mielocítica crónica o mielógena.

LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA:

La Leucemia promielocítica aguda es la más frecuente entre el grupo de las granulocíticas. Es un trastorno en el cual las células predominantes son mielocitos primarios (mielocitos A y B).

Los términos Leucemia mieloblástica aguda y Leucemia promielocítica muchas veces son usados indiferentemente en este tipo, ya que cualquiera de las dos: formas blásticas o promielocitos pueden predominar en un tiempo u otro en el mismo paciente. Sin embargo, en contraste con el mieloblasto, el cual está desprovisto de gránulos, el promielocito tiene unos pocos gránulos. Los casos reportados como leucemia granulocítica aguda probablemente está dentro de esta categoría. En algunas descripciones las células se designan como intermedias entre mielocitos y promielocitos, sobre todo si poseen núcleos inmaduros como nucleolo y cuerpos de Auer y gran tamaño.

La Leucemia promielocítica aguda se caracteriza no solamente por la predominancia de promielocitos sino también por fibrinogenopenia. Esta deficiencia junto con trombocitopenia así como la frecuente deficiencia de factor V, se atribuyen a la severa tendencia hemorrágica. La deficiencia de fibrinógeno se caracteriza de esta forma de leucemia y es rara en otras formas.

LEUCEMIA MIELOCITICA AGUDA:

En pacientes con leucemia aguda mielocítica, el frotis de sangre y especialmente de médula ósea se caracterizan por la presencia de más gránulos maduros que de formas promielocíticas. Las células poseen numerosos gránulos dispersos por todo el citoplasma. Como causa de este gran número de gránulos, este tipo de células es llamado Mielocito C. La leucemia mielocítica aguda se diferencia del tipo mielógeno crónico no

solo por moderada leucocitosis, sino por la escasa maduración de formas anormales. Uno de los aspectos de la leucemia mielocítica aguda es la semejanza con muchos monocitos especialmente con el núcleo.

LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA: (granulocítica, mielóide o mielógena).

La leucemia crónica es poco frecuente en la niñez. Constituyen en general un 2o/o de todas las leucemias en los niños.

La hiperleucocitosis es lo común, predominando neutrófilos segmentados y no segmentados en un 75o/o. Los mielocitos y metamielocitos están presentes en escaso número. La médula ósea muestra gran número de mielocitos, lo mismo que la sangre periférica. Se observan pocos mieloblastos o mielocitos inmaduros excepto en los casos terminales. Los basófilos están aumentados de 2 al 10o/o o más. El recuento de plaquetas es normal o presenta niveles de un millón por milímetro cúbico o más. Los cuerpos de Auer pueden estar presentes en los mieloblastos y en los mielocitos. Cuando la enfermedad progresa la anemia y trombocitopenia prevalece, como en los pacientes con leucemia aguda.

La enfermedad es rara en la niñez, cuando se observa, se vé sobre todo en los primeros meses de vida como forma de leucemia congénita.

En los niños afectados, las células se comporta en forma similar a las formas de los adultos, pero en contraste con la larga sobre vida de los adultos, en el curso de los niños es corto. Otros niños pueden sobrevivir por varios años. El comienzo de la enfermedad es muy difícil de determinar en pacientes con leucemia mielocítica porque los síntomas son muy vagos. Un recuento de rutina en un paciente con fiebre prolongada y fatiga

frecuentemente descubren o llaman la atención del padecimiento. Una marcada leucocitosis con desviación de los neutrófilos hacia la izquierda y la presencia de algunos metamielocitos y mielocitos, sugieren el diagnóstico de reacción leucemoide inicial. La hepatoesplenomegalia y linfoadenopatía es usualmente marcada en pacientes con este tipo de Leucemia. Al principio éstos signos pueden estar ausentes, talvez solo sea posible palpar el bazo, el cual aumenta a medida que se evidencia más la enfermedad. Muchas veces existe dolor en la cadera, el cual se acentúa al caminar.

Los casos de leucemia crónica estudiados citogenéticamente, han demostrado anormalidades cromosómicas, especialmente el cromosoma 21, el cual lo han encontrado muy pequeño. Esto es lo que se refiere como cromosoma Philadelphia por la Ciudad donde se descubrió. Sin embargo es muy prematuro afirmar que sea un cromosoma el envuelto, se necesitarán más estudios. Reisman y Trujillo en estudios citogenéticos demostraron anormalidad cromosómica en cinco niños que presentaban enfermedad tipo adulta.

Tanto el tipo adulto como el infantil presentan hiperleucocitosis, con predominancia de granulocitos e incremento en el número de mielocito y metamielocitos en sangre periférica y médula ósea y un pequeño número de blastos y células inmaduras.

En contraste con el normal o incrementado conteo de Plaquetas en el estadio primario de las formas adultas y en niños de edad elevada; el grupo infantil presenta tempranamente trombocitopenia con manifestaciones hemorrágicas y de crecimiento o ausencia de megacariocitos. La respuesta a la quimioterapia también difiere en los dos grupos. Los niños responden pobremente al busulfán e imprevisiblemente a la mercaptopurina.

Se ha descrito ultimamente una relación entre leucemia mielocítica crónica, policitemia vera y trombocitopenia esencial; los tres padecimientos pueden ser el resultado de una generalizada proliferación de la médula ósea.

LEUCEMINA MONOCITICA:

Es similar a las otras leucemias en muchos aspectos. El comienzo puede ser insidioso; con un resultado fatal en pocas semanas o meses, o repentino en el curso de unos pocos días. En los pacientes que presentan un principio insidioso, el bazo puede estar ligeramente aumentado, y el hígado y los nódulos linfáticos pueden no estar palpables. La enfermedad tiene mayor incidencia en la primera infancia. Los síntomas y signos físicos son similares a los otros tipos de leucemia, excepto en que la hipertrofia de las encías es más frecuente en pacientes con el tipo monocítico.

Se describen dos tipos de leucemina monocítica: Cuando hay presencia de monocitos y mielocitos o células inmaduras intermediarias entre mielocitos y monocitos en la sangre, se designa como tipo Naegly o Leucemia mielocítica. Cuando las células inmaduras se asemejan a los monocitos y células reticuloendoteliales, la enfermedad se designa como Schilling.

La leucemina crónica monocítica es extremadamente rara en la niñez.

La enfermedad es difícil de diagnosticar tempranamente, por predominancia de megaloblastos, cambios en la médula ósea, diversas lesiones en la piel y por la espontánea remisión.

Tempranamente durante el curso de la enfermedad puede observarse marcada leucocitosis o una leucopenia.

LEUCEMIA EOSINOFILICA:

Es una enfermedad aguda en la niñez, en la cual, la mayoría de las células en la sangre periférica y en los tejidos, son eosinófilos maduros, pero en algunos casos se asocian con mieloblastos y con mielocitos.

El crecimiento del hígado, del bazo y de los nódulos linfáticos, anemia y trombositopenia pueden estar ausentes, hasta períodos tardíos de la enfermedad. El cuadro hematológico puede semejar una leucemia mieloblástica aguda, pero más frecuentemente puede descubrirse infiltración a los tejidos y sangre periférica por eosinófilos adultos.

Una pequeña elevación en el número de mieloblastos no es suficiente para el diagnóstico de leucemia aguda.

Estudios histoquímicos y de microscopía han revelado muchas anomalías en la Leucemia eosinofílica; asincronismo núcleo-citoplasma, presencia de formas fibrilares en algunas células leucémicas, extensos depósitos de glicógeno en el citoplasma, y un incremento en la actividad de fosforilización.

En términos de severidad clínica células primitivas, monocíticas, promielocíticas, crónicas mielocíticas y eosinófilas son generalmente presente en la niñez.

La quimioterapia y otros modernos tratamientos de soporte, han modificado sin embargo, su curso y han prolongado la vida.

Se puede sostener que la leucemia aguda primaria, es esencialmente un trastorno de la niñez. En raras circunstancias, la leucemia mielocítica crónica en niños puede evolucionar con un curso prolongado que simularía una forma adulta.

La leucemia aleucémica es la designación que se usa en aquellos pacientes en quienes no se observa leucocitosis o hay marcada reducción de los mismos, en quienes se acompaña la presencia de células anormales en la sangre periférica, y en el tejido histológico, que determinan la verdadera naturaleza de esta enfermedad.

La leucemia linfocítica crónica es la de mejor pronóstico y ocurre casi invariablemente en adultos.

RESULTADOS

Habiéndose revisado el archivo correspondiente del 1o. de enero al 31 de diciembre de 1974, se encontró un total de 32 casos positivos confirmados por médula ósea, divididos así:

CUADRO No. 1

DIAGNOSTICO POR MEDULA OSEA

Nombre	No. casos	o/o
Leucemia mieloblástica aguda	6	18.75
Leucemia Linfoide aguda	19	59.37
Leucemia Mielomonocítica aguda	1	3.12
Leucemia Monocítica aguda	2	6.25
Leucemia Mieloide Crónica	4	12.50
TOTAL:	32	100o/o

Como se observa en el cuadro No. 1, el primer lugar lo ocupa la Leucemia Linfoide aguda con 59.37o/o de los casos, siguiéndole en importancia la Leucemia Mieloblástica aguda con el 18.75 de los casos reportados.

CUADRO No. 2

CASOS REPORTADOS EN LOS DIFERENTES MESES

MES	No. CASOS	o/o
Enero	1	3.12
Febrero	1	3.12
Marzo	2	6.25
Abril	5	15.62
Mayo	2	6.25
Junio	5	15.62
Julio	3	9.75
Agosto	1	3.12
Septiembre	3	9.75
Octubre	5	15.62
Noviembre	2	6.25
Diciembre	2	6.25
	32	100o/o

La más alta incidencia se registró en los meses de abril, junio y octubre, los tres con un 15.62o/o de los casos.

CUADRO No. 3

DISTRIBUCION POR EDADES

0 - 5	6	18.74
5 - 10	4	12.50
10 - 15	2	6.25
15 - 20	3	9.75
20 - 25	4	12.50
25 - 30	2	6.25
30 - 35	2	6.25
35 - 40	2	6.25
40 - 45	2	6.25
50 - 55	2	6.25
70 - 75	2	6.25
75 - 80	1	3.12
Total:	32	100o/o

En el cuadro No. 3 se observa que en cuanto a edad, el primer lugar lo ocupa, niños entre 0 y 5 años de edad con 18.74o/o, siguiéndole en importancia el grupo entre los 5 y 10 años de edad y, entre los 20 y 25 años de edad, ambos con 12.5o/o.

SEXO

Con respecto al sexo, trece pacientes fueron de sexo femenino (40.62o/o) y diecinueve pacientes de sexo masculino (59.37o/o).

CUADRO No. 4

Femenino	13 pacientes
Masculino	19 pacientes

CUADRO No. 5

ORIGEN Y PROCEDENCIA

Area Rural	27 pacientes	84.31o/o
Area Urbana	5 pacientes	15.60o/o

Como se observa, 27 pacientes provienen del área rural, tenemos la hipótesis de que este alto número se deba a la falta de elementos básicos que contribuyen al diagnóstico temprano del padecimiento y al grado de estoicismo que existe entre estas personas que consultan cuando los síntomas son lo bastante significativos para abandonar sus ocupaciones y consultar a un centro hospitalario.

TRATAMIENTO

El objetivo de la terapia en pacientes con leucemia es la erradicación del proceso en la sangre y los tejidos, y la restauración de la hematopoyesis hacia lo normal. Todavía no ha sido descubierto ningún agente o método definitivo que controle permanentemente el proceso, sin embargo, bastante se ha logrado en prolongar la remisión y la vida de los pacientes.

Hace veinte años, el pronóstico de vida en los enfermos de Leucemia crónica, oscilaba entre pocos años (leucemia mieloide) y varios años (leucemia linfocítica). La leucemia aguda mataba al paciente en pocos días o semanas. Sin embargo veinte años de investigaciones intensivas sobre la leucemia linfoblástica aguda (muy frecuente en los niños pequeños) ha cambiado el pronóstico de esta enfermedad, a tal extremo que podemos preguntarnos si estos enfermos no están en camino de la recuperación. Por contraste, el progreso alcanzado en el tratamiento de las otras leucemias apenas han influido en el pronóstico.

Numerosas y en diversas direcciones han sido las tentativas terapéuticas durante casi un siglo.

Desde el licor arsenical y por Flower (1865) al benceno (1910, a la terapia radiante 1921), que ha representado el único tratamiento eficaz por cerca de 50 años, el uretano la exsanguineotransfusión, hasta la actual quimioterápica antilblástica, el trasplante de médula, y una reciente tentativa de la curva antiviral y dietética.

Como el campo de la Quimioterapia cambia rápidamente a medida de que nuevas drogas investigadas son agregadas a los regímenes terapéuticos, ningún intento se ha hecho para resumir comprensivamente todos los agentes disponibles; en su lugar, el

uso clínico de algunas de las drogas aceptadas se escribe en la siguiente sección.

AGENTES UTILIZABLES

I AGENTES ALQUILANTES

- A. Nitrogenados de Mostaza
- a) Meclorotamina (HN₂ cloruro de mostaza)
 - b) Clorambucil (Leukeran)
 - c) Ciclofosfamida (Citoxán, Endoxan)
 - d) Melfalán
- B. Etilenámicas
- a) Trietilmelamina
 - b) Trietilen-thiofosfamida (thiotepa)
- C. Sulfonalquílicos: Busulfán, (Myleran)

II ANTIMETABOLITOS

- A' Antagonistas del ácido fólico
- a) Methotrexate (Ametopterina)
 - b) Aminopterina
 - c) Derivados del dicloroaminopterina
- B. Análogos purínicos:
- a) 6-- Mercaptopurina (Purinethol)
 - b) Azathioprine (Imuran)

- C. Análogos Pírimídicos

- a) 5-Fluoruracil (5-Fu)
- b) 6-Thiouracil

III ALCALOIDES DE LA VINCA

- A. Vinblastina (Velvan)
- B. Vincristina (Oncovin)

IV. HORMONAS

- A. Corticosteroides
- a) Prednisolona + Antimetabolitos
 - b) Betametasona, etc. + Antimetabolitos
- B. Andrógenos
- a) Propionato de Testosterona
 - b) Halotestin
- C. Estrógenos: Stibestrol
- D. Agentes progestacionales: Progesterona e Hidroxiprogesterona

V ANTIBIOTICOS

Actinomicina C, Mitomicina C, Puromicina, Streptovitacina A, Mitramicina, Streptomigrina, Dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegen)

VI AGENTES MISCELANEOS

- A. Urethane
- B. Diacetilmetilcolchicine (Dmocolcin, Colcemid)

VII ISTOPOS RADIOACTIVOS: Fósforo radioactivo, radium etc.

Los principales agentes terapéuticos que actualmente se usan en el tratamiento de las leucemias en la niñez son los siguientes:

ANTAGONISTAS DEL ACIDO FOLICO:

El ácido fólico es una vitamina que es sintetizada en el cuerpo, consiste en pteridina, ácido paraaminobenzoico y ácido glutáminico, es esencial para el crecimiento del mielocito y el eritrocito por la médula ósea, la megaloblastosis resulta cuando está deficiente.

Los leucocitos de los pacientes leucémicos contienen niveles elevados de ácido fólico. La acción de los antagonistas del ácido fólico, consiste en la habilidad de combinarse con la enzima reductasa del ácido fólico, la cual normalmente reduce el ácido fólico a ácido tetrahidrofólico precursor del factor citrovorun que es derivado y probablemente la forma activa del ácido fólico.

Los antagonistas del ácido fólico van a producir un cambio en la molécula del ácido fólico al agregar un grupo amino en la posición cuatro de la rama de pteridina.

La aminopterina (y su derivado ácido 4-aminopteroglutámico) y ametoptetina (ácido 4-amino N10 metilpteroglutamico), parecen ejercer su efecto antimetabólico, bloqueando la conversión del ácido fólico al factor citrovorun.

Estos derivados del ácido fólico entran en la síntesis de las purinas y pirimidinas y bloquean la actividad de las mismas, y la formación del ácido nucleico se reduce. Las Células leucémicas rápidamente adquieren resistencia a los antagonistas del ácido fólico.

RESUMEN

1. La incidencia de Leucemia en sus diferentes estadios fue de 32 casos, en el año de 1,974.
2. La leucemia más frecuente fue la leucemia LINFOIDE AGUDA con 19 casos, que representa el 59.37o/o del total, siguiéndole en importancia la leucemia MIELOBLASTICA AGUDA con 6 casos, que representa el 18.75o/o de los casos estudiados.
3. La mayor incidencia se registró en los meses de abril, junio y octubre, los tres meses con un porcentaje de 15.62o/o.
4. La edad más afectada fue la de 0-5 años, con 6 casos que representa el 18.74o/o.
5. Con respecto al sexo, 13 corresponden al sexo femenino (40.62o/o) y 19 casos corresponden al sexo masculino (59.37o/o).
6. En el tratamiento de los pacientes afectadas se utilizó una combinación de dos medicamentos para lograr la remisión deseada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Beeson., Paul B. y W. McDermott, eds. Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb. Trad. por Alberto Folch y Pi. 13 ed. Mexico, Interamericana, 1972 t.2, pp1604-1617.
2. Bodey, G.P., et al. Chemotherapy of acute leukemia; componsion of cytarabine alone and in combination with vincristine, prednisone and cychophosphamine. Arch. Intern. Med., 133(2): 260-266, Feb. 1974.
3. Boggs, D.R., et al. To treat oe not treat acute granulocytic leukemia. II. Arch. Intern. Med. 123(5): 568-570, May. 1970.
4. Clarkson, B.D. and J. Fried. Changing concepts of treatment in acute leukemia. Med. Clin. North Am 55: 561-600, May 1971.
5. Harrison medicina interna. 4 ed. Mexico, La Prensa Medica Mexicana, 1973 pp 1855-1865.
6. Nelson, W.E., et al. Tratado de pediatria. 6 ed. Barcelona, Salvat, 1971. t.2, pp1104-1109.
7. Mencos Mejía, César A. Leucemia en niños. Tesis. (medico y cirujano). Universidad de San Carlos. Guatemala 1972. pp.63.

B.Vo. Ester Singer de López Pozuelos
Bibliotecaria

Jaime Cohen
Asesor

Br. Juan Jaime Morales R.

Dr. César Peña
Revisor

Julio de León
Director

Mariano Guerrero
Secretario

Carlos Armando Soto
Decano.