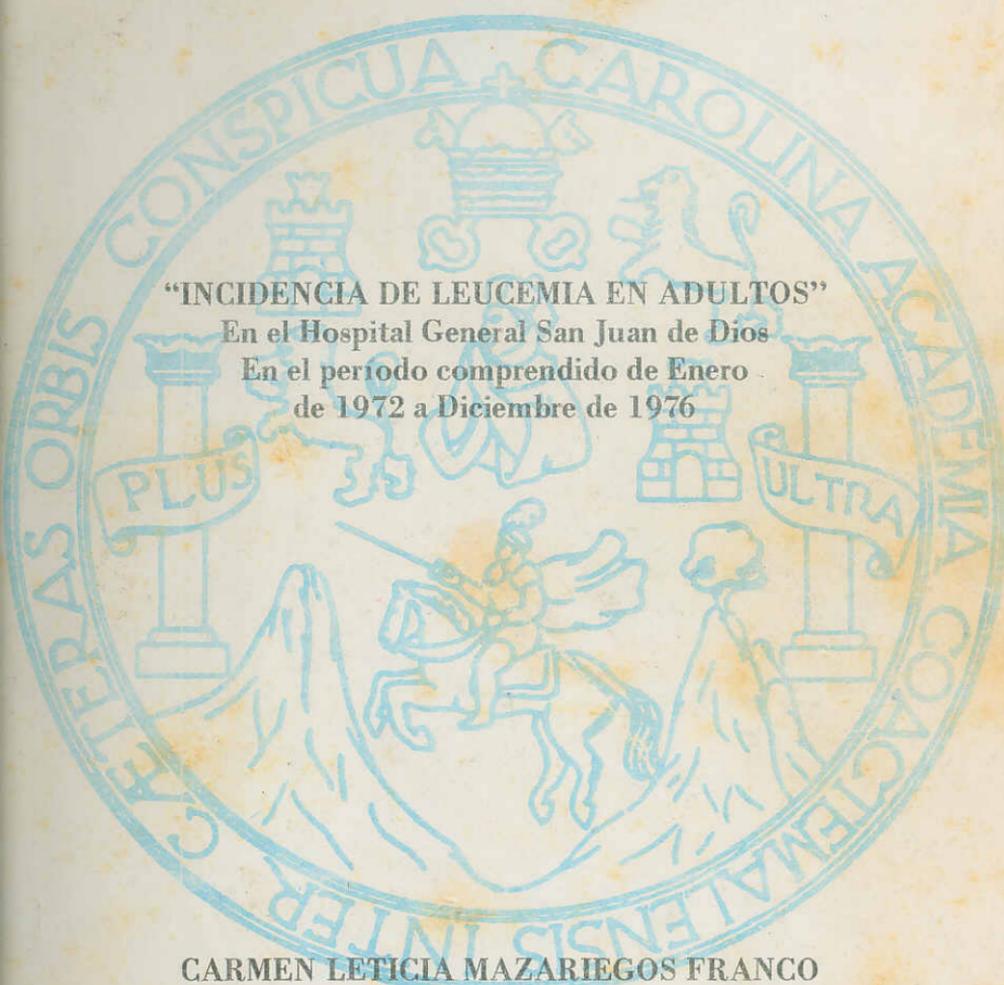


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in light blue ink. It features a central figure of a knight on horseback, holding a sword. Above the knight is a crown. To the left and right of the knight are two pillars, each with a banner. The banner on the left says "PLUS" and the banner on the right says "ULTRA". The outer ring of the seal contains the Latin motto "CETERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER".

**“INCIDENCIA DE LEUCEMIA EN ADULTOS”**  
En el Hospital General San Juan de Dios  
En el periodo comprendido de Enero  
de 1972 a Diciembre de 1976

CARMEN LETICIA MAZARIEGOS FRANCO

## CONTENIDO

- I) *INTRODUCCION*
- II) *OBJETIVOS*
- III) *HIPOTESIS*
- IV) *MATERIAL Y METODOS*
- V) *GENERALIDADES*
- VI) *ANALISIS Y RESULTADOS DE LA INVESTIGACION*
- VII) *CONCLUSIONES*
- VIII) *RECOMENDACIONES*
- IX) *BIBLIOGRAFIA*

## INTRODUCCION

*El presente trabajo de tesis, se llevó a cabo motivado por la gran variedad de Patología Hematológica que se encuentra en nuestro medio y para investigar algunos aspectos clínicos y terapéuticos acerca de la proliferación atípica del sistema Leucocitario. Fue así como se inició la revisión de treinta y ocho casos de Leucemia Aguda y Crónica, que se presentaron en el Hospital General San Juan de Dios, en pacientes Adultos, en el período comprendido de Enero de 1972 a Diciembre de 1976; analizando los siguientes factores: edad, sexo, raza, cuadro clínico, días de hospitalización, condición de egreso y posibles factores etiológicos de la Leucemia.*

## OBJETIVOS

.-Abrir un camino, para que en el futuro se realicen más trabajos de investigación respecto a problemas hematológicos, que corresponden a una rama de afecciones bastante frecuente en Guatemala.

.-Presentar un informe sobre los treinta y ocho casos de Leucemia que se investigaron en el Hospital General San Juan de Dios, durante el período 1972 a 1976.

.-Presentar los signos clínicos y síntomas más frecuentes en esta entidad patológica, en los pacientes comprendidos en este estudio.

.-Realizar una revisión de literatura sobre la Leucemia.

## HIPOTESIS

*.-La sintomatología clínica de los pacientes afectados con Leucemia no es diferente dependiendo de la edad y sexo.*

## MATERIAL Y METODOS

—Material: Registros Clínicos de pacientes egresados con diagnóstico de LEUCEMIA, del Hospital General San Juan de Dios, Sección de Adultos, durante los años de 1972 a 1976.

—Métodos: Se procedió a la selección de los expedientes del archivo, que durante los períodos de Enero de 1972 a Diciembre de 1976 presentaron los diagnósticos de Leucemia, haciendo la diferencia entre adultos y niños, realizando un estudio cronológico e inductivo de la forma como se presentó la entidad patológica en cada uno de los pacientes, para llegar posteriormente a la unificación del desarrollo de la misma, y su diferencia en .—sexo .—edad .—sintomatología .—análisis de laboratorio .—clasificación de leucemias .—días de hospitalización .—condición de egreso .—tiempo de evolución de la enfermedad .—etiología de la leucemia. Para llegar a una agrupación estadística la cual se deducirán y establecerán distintos parámetros específicos relacionados con las Leucemias.

## LEUCEMIAS: GENERALIDADES:

## Médula Osea: Hemopoyesis:

La médula ósea es el principal órgano hematopoyético del adulto. Los órganos hematopoyéticos son los centros productores de las células sanguíneas que se hallan encargados de suministrar a la sangre los hematíes, leucocitos y plaquetas desaparecidos de la misma por procesos de destrucción o envejecimiento. Este suministro que lleva a cabo los órganos hematopoyéticos se llama hematopoyesis y se rige por delicados mecanismos de regulación.

En el hombre, durante el período embrionario y los tres primeros meses de la vida intrauterina, la hematopoyesis se halla reducida a los islotes vasculosanguíneos de Wolff, formándose únicamente células rojas de tipo megaloblástico. Hacia el cuarto mes, la hematopoyesis se realiza en el hígado y en el bazo, con formación de hematíes no megaloblásticos y leucocitos. Esta es la llamada etapa hepatoesplénica de la hematopoyesis.

Después del quinto mes, la hematopoyesis corre a cargo definitivamente de la médula ósea y de los ganglios linfáticos.

La médula ósea contiene una matriz con células grasas, estructuras vasculares, células marginales del endotelio, células reticulares, células cebadas, células plasmáticas y fibrillas.

En la médula ósea, como en los órganos hematopoyéticos, solía distinguirse clásicamente entre estroma o armazón de sostén y elementos parenquimatosos, directamente responsables de la hematopoyesis. El estroma, constituido por elementos reticulohistiocitarios linfoides, monocitos y plasmáticas, es capaz, en un momento dado, de recuperar la capacidad hemopoyética de la vida

embrionaria originando una hemopoyesis llamada heteroplástica, que con carácter vicariante se produciría en el transcurso de algunas enfermedades. Así, clásicamente, fuera de estas situaciones extraordinarias citadas, se consideraba al estroma de la médula ósea como elemento importante por tres causas:

- A. Por su poder macrofágico.
- B. Por integrar una armazón reticular.
- C. Por una rica red vascular, dispuesta junto a los elementos reticulohistiocitarios del estroma, con la misión de captar las células formadas por el parénquima y verterlas al torrente sanguíneo del que ellas mismas forman parte.

Modernamente se tiende a conceder cada vez mayor importancia al estroma de la médula ósea como elemento regulador de la actividad parenquimatosa y no como una simple estructura de sostén.

El estado de la red vascular que integra el estroma constituye un verdadero sistema microvascular con cambios continuos (Mac-Clugage), según las exigencias del momento, y su intervención parece que no se limita solamente al acarreo de las células formadas en el parénquima, sino que influye directamente sobre el ritmo de producción de las células sanguíneas, y en algunas especies incluso sobre el tipo de las mismas.

Así, Jordan, ya en 1933, creía que un buen aporte sanguíneo, junto a una corriente sinusoidal enlentecida y una relativa hipoxia favorecida la eritropoyesis, en tanto que un aporte sanguíneo pobre favorecía la granulopoyesis. Weiss, (1970) señala que uno de los cuatro elementos que afectan al volumen del espacio hematopoyético lo constituye el volumen de los sinusoides. El aumento de la circulación en una parte del esqueleto se relaciona con el aumento de la hemopoyesis en esta parte. Esta actividad hemopoyética incrementada

hay quien la relaciona con la eritropoyetina y un posible efecto vasoproliferativo.

Lo cierto es que, ante un estímulo capaz de modificar la actividad hemopoyética, por ejemplo, una hemorragia del individuo, se produce un aumento en el número de arteriolas y capilares, se dilatan los sinusoides y aumenta la resorción de las espículas óseas que envuelven los espacios de la médula ósea, así como un aumento en el tamaño de estos espacios, área que se llena con células hematopoyéticas y con grasa final del estímulo. Los elementos hemopoyéticos y la grasa regresan y, al aumentar el crecimiento óseo, disminuye el espacio medular, pues la formación ósea parece necesaria para la integridad funcional de la médula ósea.

Asimismo, el papel de las células reticulares que integran el estroma, gracias al clásico poder fagocítico, consigue, tras la destrucción de viejos hematíes, una producción de ferritina muy apreciable para los eritroblastos de una nueva eritropoyesis.

**ERITROPOYESIS:** Proeritroblastos: Es la célula más inmadura de la serie eritroblástica y, por tanto, la de mayor tamaño (de 18 a 20 u.). Su núcleo es redondo y de gran tamaño (aproximadamente 13 u.), por lo que la relación nucleocitoplasmática es muy elevada. La cromatina muestra una estructura finamente reticulada y posee uno o dos núcleos mal delimitados. El citoplasma de color azul oscuro queda reducido a una delgada franja situada alrededor del núcleo, apreciándose en él una pequeña zona más clara de forma semi-lunar. No posee granulación ni vacuolas en condiciones normales.

**Eritoblasto Basófilo:** Es una célula de menor tamaño que su precursora ( de 10 a 15 u. ), posee un núcleo redondo, de situación central, pero de cromatina más madura que su antecesor, en la que se observan algunas condensaciones, así como la pérdida del núcleo.

El citoplasma aparece aún de color azul intenso debido a su gran riqueza de ribosomas. La relación nucleocitoplasmática va

disminuyendo progresivamente a causa del descenso rápido del tamaño nuclear.

**Eritroblasto Policromático:** Célula de tamaño entre 12 y 18 u., que posee un núcleo redondo, de situación central o algo excéntrica, con una cromatina fuertemente condensada como corresponde a una célula madura, en numerosos acúmulos de color violeta oscuro, la relación nucleocitoplasmática disminuye hasta adquirir un valor del 250/o. El citoplasma, en el cual se está iniciando poco a poco la síntesis hemoglobínica, va perdiendo su basofilia y adquiriendo una tonalidad gris-rosada debido a su creciente contenido en dicho pigmento.

**Eritroblasto Ortocromático:** Su tamaño es de 7 a 12 u. El núcleo es picnótico con una cromatina condensada y de aspecto homogéneo. El citoplasma adquiere un color cada vez más acidófilo a medida que madura, hasta adquirir el color propio de un hematíe madura, gris-rosado o rosado, según el grado de maduración adquirido. Esta colocación se debe al gran contenido en hemoglobina.

El eritroblasto ortocromático no posee actividad mitótica, aunque su capacidad de síntesis proteica y hemoglobínica. El núcleo, una vez ha finalizado su maduración, es expulsado de la célula, siendo posteriormente fagocitado por las células del sistema reticuloendotelial de la médula ósea.

Con la pérdida del núcleo, el eritroblasto ortocromático se transforma en **RETICULOCITO**, también llamado proeritrocito. El reticulocito es, por tanto, un elemento anucleado.

Su tamaño es de unas 8 u. y tiene todavía cierta capacidad de síntesis de RNA, proteína y hemoglobina. El reticulocito posee aún mitocondrias, ribosomas y restos de retículos endoplásmico. A medida que el reticulocito madura va perdiendo la sustancia granulofilamentosa, que no es más que la precipitación del colorante sobre restos de ribosomas y otras organelas celulares, hasta transformarse en hematíe maduro, el cual está desprovisto de ellas.

El reticulocito inicia su evolución en la Médula ósea, donde permanece un período de dos días, después del cual pasa a la sangre periférica, continuando en ellas dos o tres días más hasta finalizar su maduración.

**Granulopoyesis:** Al igual que la eritropoyesis, la granulopoyesis se origina en la médula ósea roja de los huesos, a partir de la célula madre o hemocitoblasto, que se diferencia por diversos estímulos, hacia la serie granulopoyética. La secuencia celular se inicia con el mieloblasto, el cual da origen al promielocito, mielocito, banda y, finalmente, el segmentado. La última célula con actividad mitótica es el mielocito.

**Mieloblasto:** El mieloblasto es una célula de tamaño comprendido entre 15 y 20 u. de forma redonda u oval y de bordes lisos. El núcleo, de gran tamaño en relación con el de la célula es redondeado, provisto de una cromatina fina y reticulada con varios nucleolos (de 2 a 5), bien visibles ópticamente. El citoplasma, de color basófilo o azul claro, es escaso y está desprovisto de granulación y vacuolas en condiciones normales.

**Promielocito.** El promielocito posee un tamaño superior a su precursor, el mieloblasto, alrededor de 16 a 25 u. Es la mayor célula de la granulopoyesis normal. Su forma es redonda u oval. El núcleo, también de forma ovalada, se sitúa generalmente en posición algo excéntrica. La cromatina nuclear, de estructura algo más densa que su precursor, presenta todavía algún nucléolo visible con el microscopio óptico. El citoplasma, generalmente abundante, tiene coloración discretamente basófila y contiene un número variable de granulaciones primarias o azurófilas, que se disponen alrededor del núcleo dejando una zona más clara correspondiente al centrosoma, que se extiende en esta célula y se sitúa en la zona yuxtannuclear. Las granulaciones primarias, propias del estadio promielocítico, se caracterizan, por contener principalmente peroxidasas y fosfatasa ácida. Se detecta también una moderada cantidad de glucógeno en el citoplasma.

**Mielocito:** A medida que progresa en su maduración, el promielocito se transforma en mielocito, célula de tamaño entre 12 y 18 u., de forma redonda u oval, con el núcleo situado en posición excéntrica. La cromatina nuclear se halla condensada en forma de acúmulos de color rojo oscuro, habiendo desaparecido el nucleólo. El citoplasma, que ha perdido todo resto de basofilia, contiene gran número de granulaciones secundarias o específicas, (neutrófilas, eosinófilas o basófilas). Estas granulaciones secundarias se caracterizan por contener fosfatasa alcalina y lisozima o muramidasa, enzima con actividad bacteriológica, de gran importancia para mantener la capacidad microfágica defensiva propia de los granulocitos.

**Metamielocito.** El metamielocito de tamaño entre 10 y 15 u., posee todas las características del mielocito, excepto que el núcleo es reniforme con la zona convexa situada en la periférica celular, mientras que la concavidad corresponde al centrosoma. El núcleo está formado por una cromatina densa, con numerosos acúmulos cromatínicos. El metamielocito ya no posee capacidad mitótica. Las características citoplásmicas, y de la granulación son las mismas que su precursor, el mielocito. A medida que el núcleo progresa en su maduración, se va estrechando hasta transformarse en una banda estrecha, dando origen a la célula que lleva dicho nombre.

Es de tamaño algo inferior a sus precursores. La cromatina nuclear, más condensada, inicia la segmentación nuclear que da origen al último elemento de las series. La mayor parte de estas células se localizan en la médula ósea, donde constituyen el pool de reserva granulocítico, mientras que un 2-5o/o pasan a la sangre periférica por un mecanismo de diapedesis a través de los endotelios capilares de la médula ósea.

**Granulocitos Segmentados:** Son los últimos elementos de la granulopoyesis. Circulan en la sangre periférica, donde actúan ejerciendo sus funciones de fagocitosis y bacteriolisis. Según el tipo de granulaciones específicas que posean, podemos diferenciarlos en segmentados, neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

**1. SEGMENTADOS NEUTROFILOS:** Los granulocitos segmentados neutrófilos son células redondeadas, de 10 a 12 u. de diámetro, caracterizadas por poseer un núcleo con varios segmentos, 2, 3, 4, ó 5 lóbulos, según el grado de madurez celular, que están unidos entre sí por finos filamentos de cromatina. La cromatina nuclear es madura y condensada en forma de acúmulos, separados entre sí por zonas cromatínicas más claras. El núcleo del leucocito polimorfonuclear puede poseer algún tipo de apéndices nucleares, entre los que incluimos los palillos de tambor o Drumsticks, equivalentes leucocitarios de los corpúsculos de Barr de otras células somáticas. Los palillos de tambor se ven habitualmente en el 1 al 16o/o de los leucocitos polimorfonucleares de personas del sexo femenino, habiéndose interpretado su presencia como característica sexual del sexo femenino.

El citoplasma, ligeramente acidófilo, contiene las granulaciones neutrófilas características de esta célula, de coloración marrón, según las técnicas habituales de tinción.

El citoplasma contiene gran cantidad de glucógeno. Las granulaciones neutrófilas se caracterizan por contener diversas enzimas, entre las que incluimos peroxidasa, cloroacetato esterasa, fosfatasa alcalina y escasa cantidad de fosfatasa ácida.

Las funciones de los granulocitos neutrófilos estriban, fundamentalmente, en actuar como macrófagos, fagocitando y dirigiendo, gracias a su contenido en enzimas hidrolíticas, partículas de pequeño tamaño, principalmente microorganismos y restos tisulares en los puntos donde existen algún foco inflamatorio, al cual acuden merced a sus movimientos pseudopódicos de locomoción.

**2. SEGMENTADOS EOSINOFILOS:** Tienen un tamaño que oscilan entre 10 y 11 u., igual que los neutrófilos. El núcleo de cromatina densa posee 2 ó 3 lóbulos unidos por uno o dos puentes cromatínicos. El citoplasma está ocupado casi en su totalidad por gránulos redondos de gran tamaño que se tiñen de color naranja o marrón-naranja, no situándose en ningún caso por encima del núcleo.

El color propio de estos gránulos se debe a su contenido en proteínas ricas en arginina. Los gránulos eosinófilos contienen peroxidasas y fosfatasas ácidas, mientras que no se ha podido detectar en ellos la presencia de fosfatasa alcalina ni de cloroacetato esterasa. Los granulocitos eosinófilos se hallan principalmente en la sangre periférica, desde donde pasan a diversos tejidos, como la piel, tramos gastrointestinales y respiratorio. Se cree que actúan fundamentalmente en los mecanismos de alegría.

**3. SEGMENTADOS BASOFILOS:** Reciben habitualmente el nombre de basófilos hemáticos a diferencia de los basófilos tisulares, de nominación esta última reservada a los mastocitos. Son de forma redondeada, con unas 10 u. de diámetro. Su núcleo es generalmente bilobulado o tribolulado, siendo su cromatina fuertemente condensada. El citoplasma es finamente basófilo o incoloro y contiene gránulos de tamaño entre 0.2 y 1 u. característicos de esta célula por su fuerte coloración violeta oscuro y que, situándose por encima del núcleo, hacen difícil su visualización. Estas granulaciones basófilas se tiñen metazromáticamente con los colorantes azules, tales como el azul de metileno. Los gránulos basófilos contienen, además heparina e histamina. Los gránulos basófilos no contienen peroxidasa, así como tampoco cloroacetato esterasa y fosfatasa alcalina. Funcionalmente se cree que intervienen en las reacciones alérgicas. La hidrosolubilidad es la característica diferencial entre estos gránulos y los de los mastocitos.

**Monopoyesis:** El origen de la serie monocítica está todavía, en la actualidad, en período de discusión. La teoría clásica de Shilling según la cual los monocitos provendrían de las células reticulares de la médula ósea, parece errónea en la actualidad. Recientemente ciertos autores, entre ellos Volkman y Gowans, basándose en estudios cinéticos celulares, así como Leder, cuya teoría se basa en estudios enzimáticos, apoyan el origen mieloide de los monocitos, según el cual estos se desarrollarían a partir de los promielocitos pasando por un estadio intermedio de promonocito.

**Linfopoyesis:** El origen de los leucocitos periféricos se hallan en los llamados órganos linfoides centrales como son el timo y la médula ósea. La linfopoyesis puede ser esquemáticamente clasificada en dos estadios: primaria y secundaria. La linfopoyesis primaria se establecería en los órganos linfoides centrales, timo y médula ósea, con la producción de los linfocitos inmunocompetentes a partir de una célula madre común y pasando por los estadios de linfoblasto y prolinfocitos respectivamente.

La linfopoyesis secundaria se localizaría en los centros foliculares de los órganos linfoides periféricos, como son, el bazo, ganglios linfáticos y lámina propia de los tramos gastrointestinales y respiratorio.

Los linfocitos formados a partir del timo y de la médula ósea pasarían a la sangre periférica donde recibirían el nombre de linfocitos antígeno sensibles. Estimulados antigénicamente, se iniciaría la linfopoyesis secundaria, con el paso de los linfocitos a los centros foliculares periféricos, donde producirían, según tipo u otro de respuesta inmunológica.

**FUNCIONES DE LOS NEUTROFILOS:** La función primaria del leucocito polimorfonuclear neutrófilo es la fagocitosis y destrucción de microorganismos; esta función especializada se refleja en sus características morfológicas y bioquímicas peculiares. El neutrófilo se desarrolla en la médula ósea en un proceso continuo, empezando con la célula madre pluripotencial y continuando a través de la célula comprometida, el mieloblasto, el promielocito, el mielocito, el metamielocito, y la célula en banda, hasta llegar a la célula madura plenamente segmentada. El carácter morfológico más importante del neutrófilo maduro es la abundancia de gránulos citoplásmicos unidos a la membrana. Hay por lo menos dos poblaciones de granulos.

La respuesta neutrófila a la invasión microbiana puede dividirse en varias etapas: 1) quimiotaxis, 2) fagocitosis, 3) muerte intracelular, 4) digestión. 1) Los neutrófilos salen de la médula ósea en gran número,

produciendo una leucocitosis. El fondo común total de células granulosas de la sangre normalmente consta de un fondo común de granulocitos circulantes y un fondo común de granulocitos marginales que están secuestrados o están marginados a lo largo de las paredes de los pequeños vasos. Este último proceso aumenta en zonas inflamadas. El neutrófilo extiende pseudópodos entre las células endoteliales de pequeñas vénulas, abriendo un paso a través del cual discurre. La vía se cierra inmediatamente detrás de paso de él, y el neutrófilo emigra por movimiento emiboide siguiendo un gradiente de concentración de uno o más agentes quimiotácticos específicos. Los agentes quimiotácticos se producen en diferentes formas: 1) las bacterias elaboran factores de bajo peso molecular (aproximadamente 1000) directamente quimiotácticos para los neutrófilos. 2) los componentes del sistema de complemento c) son actividades seriamente con liberación de factores quimiotácticos.

Antígenos bacterianos se combinan con anticuerpos específicos para formar complejos que activan el complemento, bien sea por la vía clásica, en la cual intervienen los tres primeros componentes funcionales del complemento. C1, 4 y 2, o por la vía alternativa o de propendina, que evita los primeros componentes del complemento. La activación por la vía alternativa también tiene lugar cuando el complemento reacciona con los lipopolisacáridos endotóxicos de las bacterias gramnegativas. 3) Proteínáceas liberadas por bacterias, leucocitos o tejido lesionado actúan directamente sobre componentes del complemento sin activación de toda la serie de componentes del mismo. 4) La iniciación de las vías fibrinolítica y generadora de cinina por la activación del factor hageman tiene por consecuencia la formación de calicrina y activador del plasminógeno, respectivamente, que son quimiotácticos.

El estímulo quimiotáctico lleva el neutrófilo directamente en contacto con el microorganismo y se produce rápidamente la fagocitosis. Pseudópodos celulares rodean el organismo y lo aíslan del medio extracelular en una vacuola revestida, por la membrana celular envaginada. Cierta número de organismos virulentos resisten la

fagocitosis por virtud de la naturaleza de su material capsular. Estos organismos son ingeridos cuando pueden ser aprisionados contra una superficie por el leucocito (fagocitosis de superficie) o cuando la índole antifagocítica del material capsular es neutralizada. Las sustancias que reaccionan con partículas para hacerlas más sensibles a la fagocitosis se denominan opsoninas. Pueden ser termostables o termolábiles.

Anticuerpos específicos de antígenos de superficie funcionan como opsoninas termostables. Se fijan a la bacteria a través del lugar de combinación del anticuerpo en la porción F (ab) 2 y al fagocito a través de la porción Fc. de la molécula del anticuerpo. Las opsoninas termolábiles provienen principalmente del complemento, en particular de C3. Son poliespecíficas y no dependen de una exposición previa al microorganismos. C3 cuando se ha activado (C3b) se fija a ambos, la pared de la célula bacteriana y los lugares receptores en la superficie del fagocito.

En general, anticuerpos y complemento se combinan preparando la partícula para la ingestión; el anticuerpo sirve para los dos procesos, identificar el germen invasor e iniciar la activación del complemento vecino.

## LEUCEMIAS

### Concepto:

Fue Virchow el primero que propuso este nombre, que en sí mismo significa sangre blanca". Friedreich (1857) describió la primera leucosis aguda y Ebstein (1899) describió los síntomas de leucosis aguda de forma comprensible. Naegeli (1900) describió la leucemia de mieloblastos y Reschad-Schilling (1913) la Leucemia monocítica.

Posteriormente Orth y Apits propusieron el término leucosis: tipo de hemoblastosis en las que el trastorno fundamental estriba en una proliferación de tipo tumoral, ideopática e irreversible de los tejidos hematopoyéticos medulares o extramedulares.

Las leucemias se caracterizan por una proliferación incurable del sistema leucocitario, el cual, elaborando leucocitos neoplásicos en exceso y con distinto grado de madurez y atipia, los vierte de los centros leucopoyéticos a la sangre circulante, motivando con ello leucocitosis de 100,000 y más elementos por mm<sup>3</sup>. (leucosis leucémica).

Lo que define a las leucemias no es únicamente el hallazgo de un aumento enorme de células blancas por mm<sup>3</sup> de sangre periférica, sino de existencia en ésta (aunque sea en escaso) de glóbulos blancos inmaduros, fisiológicamente solo existentes en los centros hematopoyéticos y lo que es más típico - la proliferación sistemática y dominante en estos centros de una especie leucocitaria atípica de una nueva estirpe celular adquirir por mutación somática. Lo decisivamente peculiar de toda leucosis es finalmente que sean elementos blancos desdiferenciados con rasgos de atipia neoplásica (paraformas): nucleólos múltiples o gigantes mitosis en exceso, bastocillos de Auer u otras anomalías celulares, las cuales suelen ser halladas en mayor cantidad al reunir a la punción de los centros hematopoyéticos leucemiantes (bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos).

Las leucemias pueden clasificarse fundándose en los siguientes: 1) tipo de célula que participa; por ejemplo: granulocítica o mielógena. Linfocítica o linfática y monocítica; 2) número de leucocitos en sangre periférica; esto es: leucemia o aleucémica, y 3) rapidez del curso clínico: aguda o crónica. A menos que se especifique lo contrario, leucemias mielógena se refiere a la serie neutrófila. Los demás cuadros mielógenos; por ejemplo: eosinófilo y basófilo, siempre llevan calificativo específico. Desde el punto de vista teórico, deberían clasificarse los grupos de leucemias mielógena, linfocítica y monocítica agudas y crónicas. Las tres formas de leucemia aguda y la leucemia mielógena linfática crónica son entidades bien reconocidas. Sin embargo, en la mayor parte de los casos la leucemia monocítica crónica es mielomonocítica mixta. Al parecer, las células inmaduras en la médula ósea se diferencian simultáneamente siguiendo las líneas mielógena y monocítica. Cuando aparece leucemia monocítica pura, suele ser de origen histiocítico no medular, y estas formas a menudo se

identifican como leucemia histiocítica (que sigue siendo una forma de leucemia monocítica). De cuando en cuando se advierte leucemia fulminante con formas muy inmaduras en la sangre; estas células anormales en ocasiones están tan poco diferenciadas que se justifican el nombre de Leucemia de Células madres.

En términos generales, las Leucemias crónicas presentan el número máximo de leucocitos, y los glóbulos blancos en la circulación suelen ser de la variedad más madura. En cambio, en las leucemias agudas quizá solo haya aumento moderado del número de leucocitos, pero es más probable que los elementos sean "citoblastos" más primitivos.

#### Frecuencia:

En la actualidad, corresponden a la leucemia alrededor de 4o/o de las muertes por cáncer. Afecta varones y mujeres de todas las edades a los primeros algo más a menudo que a las segundas. En términos generales, la leucemia aguda se observa en la niñez y las formas crónicas en etapas posteriores de la vida. Sin embargo la leucemia mielógena aguda puede ocurrir a cualquier edad, en tanto que la leucemia linfática aguda se circunscribe principalmente a niños. En los dos decenios que siguieron a la segunda guerra mundial, hubo aumento repentino de la frecuencia, que correspondió alrededor de aumento de cinco a seis veces. La frecuencia relativa de las diversas clases de leucemia difiere en distintas series informadas. Wintrobe (1967) indica la siguiente distribución general:

Leucemia linfática crónica	28.6o/o
Leucemia Mielógena crónica	26.6o/o
Leucemia linfática aguda	20.0o/o
Leucemia mielógena aguda	16.0o/o

Es patente que esta lista no incluye la leucemia monocítica crónica, que casi siempre adopta forma mielomonocítica.

### Etiología y Patogenia:

Pasando primero al tema de la patogenia, se afirma en general que la leucemia es una forma de cáncer, lo cual significa que representa proliferación excesiva ingobernada de glóbulos blancos que afecta una de las diversas líneas madre leucocitarias. Sin embargo no se ha descartado otra posibilidad; esto es: alargamiento de la vida de las células leucémicas que permite su acumulación anormal en un lapso. En realidad, diversos investigadores han comprobado alargamiento de la vida de estas células leucémicas. Técnicas con isótopos marcadores han comprobado que también se alarga la etapa que pasan en la sangre y la médula ósea.

Uno de los defectos básicos en estas células pudiera ser pérdida de la diferenciación programada, y en este sentido los linfocitos en la leucemia linfática crónica carecen de inmunocompetencia. Guarda relación con este problema de proliferación en contra de acumulación otra discusión acerca de si la leucemia depende de mutación en una o más células madres con crecimiento consiguiente excesivo de esta mala semilla (teoría clonal) o si la anomalía celular afecta todas las células y es impuesta por influencias externas y posiblemente reversibles. La teoría de la mala semilla concordaría mejor con la proliferación excesiva; la noción de influencia ambiental sería compatible con alargamiento de la vida intravascular. Si la leucemia surge en un clonoanormal serían lógicos los ensayos actuales para destruir por completo todas las células leucémicas de la médula ósea con el tratamiento. En caso de ser exacta la teoría de la influencia externa, esta terapéutica carecería de valor a menos que se dominaran las causas ambientales. Es pertinente a esta discusión el bien conocido cromosoma filadefia que se descubre en los precursores de eritrocitos, neutrófilos y megacariocitos en casi todos los casos de leucemia mielógena

crónica. En este caso sería más lógico postular mutación de línea madre con evolución ulterior de la leucemia a partir de esta mala semilla. Sin embargo, fundándose en el estudio del cáncer de tejidos macizos, está plenamente comprobado que agentes externos de la índole de carcinógenos químicos, virus y radiación imponen anomalías cromosómicas, al provocar cáncer.

### Transmisión de la Leucemia:

No hay pruebas directas de que la leucemia humana sea una enfermedad transmisible, pero la mayoría de autoridades así lo creen. La evidencia de ello se infiere, más que se deduce, de los estudios epidemiológicos, genéticos y familiares en el hombre y en amplios experimentos con animales. El problema en el hombre se complica por la ignorancia en la que nos encontramos de su agente etiológico y el fracaso repetido de los intentos de demostrar la transmisión directa de la enfermedad, ya sea cuando se ha producido espontáneamente, y de modo experimental.

Con mirada retrospectiva, teniendo la ayuda del laboratorio y de las técnicas epidemiológicas y genéticas, los fallos en su interpretación se nos hacen evidente. Estos estudios, además han puesto de manifiesto la complejidad de sacar conclusiones sobre la transmisión de cualquier trastorno de etiología desconocida sujeto a influencias familiares, hereditarias o del medio ambiente. La más esporádica frecuencia de la leucemia humana, en contraste con la mayor diseminación previsible de aquellos trastornos infecciosos, introduce un nuevo obstáculo interpretativo.

A pesar de estas dificultades, un gran número de estudios bien orientados en el hombre han proporcionado una información de gran valor. La mayoría de ellos se han alineado en el campo de la genética, de las enfermedades infecciosas y del ambiente.

Los experimentos orientados a provocar la enfermedad incluye la transmisión directa de los tejidos leucémicos, o de sus productos, del hombre al hombre y del hombre al animal. Los estudios recientes en el campo de la leucemia han logrado una evidencia impresionante de su transmisión vírica.

Apreciando la importancia de este trabajo, debe señalarse, empero que los datos obtenidos en el animal no pueden utilizarse directamente para explicar la leucemia humana.

La aplicación directa al hombre de los datos obtenidos en animales, sin unos datos adicionales obtenidos experimentales, es peligrosa y contraria a la buena técnica científica. La tendencia a explicar la transmisión de la leucemia en el hombre a base de los datos en los animales ha crecido en los últimos años.

#### GENÉTICA:

A pesar de la innumerable comunicación clínica no hay evidencia de algún patrón clásico genético de transmisión de la leucemia en el hombre. Los estudios de este tipo vienen enmascarados por una variedad de factores que pueden resumirse así: .-rareza relativa de la enfermedad. .-selección parcial y poco cuidadosa de los datos familiares retrospectivos. .-escasez de las familias con elevada incidencia de leucemia. .-dificultad de obtención de controles valederos. .-ausencia de dictámenes negativos (por ejemplo) (gemelos). .-dificultad de separar los factores hereditarios de los ambientales.

Prácticamente todas las comunicaciones sobre la incidencia de la leucemia han señalado un aumento súbito durante las últimas décadas, especialmente de la leucemia de tipo agudo, en personas mayores.

En 1947 Videback estudió la incidencia de Leucemia y cáncer en los parientes de 209 enfermos seguros de leucemia y comparó la incidencia con la hallada en los familiares de 200 sujetos no

leucémicos.

Encontró un diagnóstico de leucemia en 11 miembros de las familias de los leucémicos conocidos (81o/o) y solo uno en los controles (o.5o/o).

De ello concluyó que la leucemia depende de una predisposición hereditaria no específica al cáncer, presente por lo menos en el 20o/o de la población y dependiente parcialmente de uno o varios genes, los cuales determinan en cierta manera la localización del cáncer. Señaló que generalmente, se veía más de un tipo de leucemia en estas familias y que el gene no era de tipo específico. Otras comunicaciones extensas tienden a suponer una más alta incidencia de leucemias y cáncer familiar, y estos datos han propagado el concepto de que existe una predisposición heredada a la leucemia basada en un gen dominante de penetración baja.

Algunos investigadores no están de acuerdo con la interpretación que hace Videback de sus resultados, sino que sugieren que debe haber un aumento en el riesgo de leucemia, de cáncer o de ambos, en otros miembros familiares de los pacientes leucémicos.

En una comunicación reciente, Busk indica que las conclusiones de Videback no pueden aceptarse a causa del control inadecuado y la parciabilidad de la selección de los antecedentes. Varios estudios clínicos importantes han sido incapaces de demostrar una incidencia aumentada, sea de cáncer, sea de leucemia, en los familiares de los leucémicos ciertos. Basándose en estos datos y en otros propios se ha expresado la convicción de que los factores hereditarios son de importancia despreciable en la transmisión y la etiología de la leucemia.

En un segundo tipo de datos genéticos sobre la leucemia que proviene de algunas comunicaciones extremadamente interesantes sobre estudios familiares. Los más notables son los casos en que 3 o más casos de leucemia y/o de linfoma se han desarrollado en una o dos generaciones. Existen muchas comunicaciones sobre casos de familias

con dos miembros leucémicos y éstos representan, probablemente sólo una fracción del total actual.

En la fecha, aproximadamente se citan 156 casos de leucemia pertenecientes a este tipo de leucemias familiares y provenientes de 65 familias.

Aunque no es aceptado de una manera general, hay la sospecha de que la genética juegue un papel importante en las familias con múltiples casos de leucemia. La leucemia linfocítica crónica es el tipo más común pero Videback no está de acuerdo con otros investigadores que encuentran que este tipo de leucemia tiene una incidencia excepcionalmente elevada en los casos familiares. Se ha señalado también que en esta situación la leucemia linfocítica crónica se desarrolla en individuos relativamente jóvenes. Busk cree que esta disparidad de edades es más aparente que real debida a la capacidad (poca) de los parientes más viejos de proporcionar información sobre sus antepasados y a su representación confusa en los estudios de familias. La consanguinidad entre los padres es elevada y los individuos más afectados son los del sexo masculino. Los estudios que dan una incidencia elevada de cáncer en los parientes indican que es fácil que se presente en los padres y hermanos del paciente con leucemia aguda. Se ha visto en algunas familias un impresionante brote horizontal de leucemia. Se ha pensado que estos brotes esporádicos de leucemia en ciertas familias pueden obedecer a unas mutaciones genéticas no favorables, con gran probabilidad de pérdida de la tara. En estos casos la dificultad de separar lo que pueda depender de la genética y lo que debe referirse al ambiente es obvia y no es necesario hacer hincapié en ello.

Un aspecto muy importante del papel de la genética en la transmisión de la leucemia es el estudio de los gemelos. La mayoría de los investigadores de genética creen que la mayor concordancia del rasgo o tara en los idénticos, si se compara con los pares de hermanos, es una evidencia de la influencia genética. Esta relación tajante no se ha demostrado en estudios humanos a pesar del número importante

de pares idénticos con leucemia que se citan. Excepto en un caso ocasional, raramente se cita una discordancia en los pares monozigotos. Esto fue puesto de relieve en la comunicación de Steinberg y otros, en la que todos sus pares de idénticos eran discordantes, y en la comunicación de Guasch, en la que estaban equilibrados la concordancia y la discordancia. A primera vista la incidencia de leucemia aparentemente elevada en las parejas de monocigotos, parece importante pero la escasez de comunicaciones sobre parejas de hermanos da poco valor a aquellos datos. En la apreciación de la influencia genética en estos casos debe señalarse que ambos gemelos están sujetos a estímulos idénticos durante la vida fetal y casi idénticos durante los primeros años de vida. Prácticamente todos los gemelos han recibido algunas dosis de Rayos "X" como medio diagnóstico durante su desarrollo prenatal. Los estímulos exógenos leucemogénicos pueden oscurecer el análisis del componente hereditario en estos casos.

Los datos sobre la incidencia racial de la leucemia son de gran interés, pero de escaso valor por la intensa influencia del medio, la incidencia de leucemia en América y Dinamarca es alrededor de un 30o/o más elevada que en Inglaterra, Gales y Escocia y un 40o/o más alta que en la Alemania Occidental y en Irlanda. Parece que hay muy poca leucemia linfocítica crónica en el Japón y en el Africa. En América la incidencia de leucemia es más elevada entre la población blanca que entre la no blanca y más elevada en los E.E.U.U. especialmente en los estados de Nueva York, Minnesota y California.

Parece que no hay otras características genéticas asociadas a la leucemia.

En los niños con leucemia aguda la altura y el peso del cuerpo antes de la aparición de la leucemia se dan como normales, mientras que en los adultos con leucemia crónica estas características del cuerpo son inferiores a los demás (lo normal).

Estas observaciones pueden ser de alguna importancia genética, ya que es improbable que puedan ser atribuidas a factores económicos

o ambientales. Hay la suposición de que la leucemia pueda ser más elevada, de modo significativo, en los hombres que en las mujeres, pero no tenemos la evidencia de que se transmita como carácter ligado al sexo.

Resumiendo todos los estudios citados, es evidente que en unas pocas familias seleccionadas la genética ha tenido una intervención importante, pero la relación entre todos los casos de leucemia y cáncer no ha sido establecida. Son demasiado escasos los buenos estudios de familias. Es interesante el hecho de que la leucemia linfocítica es la más frecuente en los casos de leucemia familiar humana y que también sea la leucemia linfocítica en relación al tipo la que muestra mayor susceptibilidad hereditaria en la rata. En la leucemia experimental la influencia genética ha sido claramente establecida y parece innecesario volver a tratar este aspecto. Si la leucemia humana sigue una de las leyes de la herencia debe ser en grados variables de escasa penetración. Las mutaciones genéticas pueden ser un factor importante etiológico difícil de establecer y desfavorable, de tal modo que lleva a su propia autolimitación.

La necesidad que ocurran mutaciones múltiples antes de que aparezca la leucemia podría estar de acuerdo con la relativa escasa aparición de esta enfermedad. El papel más probable de la genética en la etiología de la leucemia es la predisposición heredada o la disminución de la resistencia, que en presencia de determinados factores ambientales pueda llevar al desarrollo del síndrome clínico completo. El examen de los componentes hereditarios en la leucemia puede estar, además, dificultado por las radiaciones ionizantes y por su transmisión como un proceso infeccioso.

#### INFECCION:

No existe una firme evidencia de la transmisión directa de la leucemia del hombre al hombre por un agente infeccioso. Pero hay muchos autores que a base principal de la analogía entre lo que ocurre en los animales y lo que ocurre en el hombre, consideran evidente la

posible transmisión del cáncer y de la leucemia por una virus. Stanley está tan convencido de ello que en una excelente revisión sobre este tema declara: "creo que ha llegado el momento de que nos convenzamos de que los virus son responsables, sino de todos, de muchas clases de cáncer en el hombre y nuestros experimentos están orientados y llevados a término de acuerdo con esta creencia", cita muchos experimentos importantes en apoyo de esta teoría.

La expulsión de un injerto leucémico (por ejemplo trasplante de la leucemia con crecimiento y reproducción de las células leucémicas en el receptor) es siempre el resultado de la estructura inmunogenética del receptor. Si el agente de transmisión es un virus intracelular será expulsado con las células del dador. En segundo lugar la transmisión de la leucemia por un virus puede estar íntimamente relacionada con la genética en el sentido que una mutación puede ser inducida por el virus residente o puede haber una transducción.

Esta última hipótesis sugiere que el virus transmisible está estrechamente relacionado con la sustancia cromosómica (nucleoproteína) y que puede penetrar la sustancia reproductora de las células receptoras, en donde se multiplica con ellas o altera su estructura genética. Así, el virus o el provirus puede ser transportado por varias generaciones antes de que la propia estimulación exógena le lleve a una forma de leucemia de evidencia clínica. Está bien establecido que la bacteria lisógena lleva y transmite un profago como parte de su aparato genético, y que en presencia de determinados agentes físicos y químicos ocurre la lisis de la bacteria y la liberación de las partículas del virus.

Transducciones del DNA han sido descritas en una variedad de especies bacterianas y también es conocido que preparaciones aisladas de ácido nucleico pueden poseer actividad viral.

Es de gran interés el hecho de que Futh y otros, en estudios sobre la leucemia rodent, encuentran que el mecanismo de transmisión con filtrados libres de células representa un proceso análogo a la

transformación DNA inducida mejor que la infección viral natural.

En apoyo de esta tesis, los experimentos de Hays y otros en el ratón híbrido, inyectado con soluciones salinas de ácido desoxirribonucleico y ácido ribonucleico aislado de órganos leucémicos y no leucémicos de ratón AKR, indican que el ácido nucleico libre es leucemogónico. Una comunicación reciente muy estimulante indica que lo mismo las transducciones somáticas que las genéticas puede desarrollarse en una secta de patos después de la inyección de DNA aislado de otra cepa. Se deduce de estos estudios que el ácido nucleico viral puede ser parte íntima de la estructura genética, con el poder en potencia de provocar mutaciones genéticas profundas cuando es adecuadamente activado. La eventual emergencia de una lesión bioquímica específica, responsable de la leucemia como manifestación de una mutación, sería compatible con ésta hipótesis. Así, nuestro concepto de la transmisión de la leucemia por un virus puede exigir modificaciones del concepto clásico para adaptarle estos resultados experimentales y podría ayudarnos a explicar porque los intentos de transmisión de la leucemia en el hombre han fracasado.

En 1945 Thiersch comunicó más series de experimentos encaminados a estudiar la transmisibilidad directa de la leucemia humana. Se inyectaron a 42 receptores humanos que no tenían leucemia, suspensiones celulares de gánglios infáticos y 50 ml. de sangre leucémica administrada por vía I.V., después de un mínimo de 2 años se comprobó que ninguno de los receptores había desarrollado la leucemia. También dieron resultado negativo la infusión de médula ósea leucémica en la médula esternal de 4 enfermos de cáncer de localización glossofaríngea. Las infusiones de sangre de enfermos de determinado tipo de leucemias a enfermos con leucemia de tipo distinto han demostrado la no supervivencia de las células transfundidas.

No han dado resultado las transfusiones intravenosas de

sangre suero o plasma leucémicos a receptores no leucémicos.

Un estudio muy importante es el realizado con la transfusión cruzada durante 20 hrs. entre un niño de 8 años con leucemia aguda y un prisionero voluntario de 49 años, sin que se vieran efectos adversos en el receptor.

Otro intento interesante en el problema de aislar el agente transmisor responsable de la leucemia humana en el ensayo de transplante del hombre al animal. La mayoría de estos experimentos se han hecho con células humanas leucémicas, suero, plasma o extractos de tejido, siempre con resultados negativos o dudosamente positivos. Varios de los cambios hematológicos observados (por ejemplo esplenomegalia, anemia, leucosis) podían ser manifestaciones de la respuesta inmunológica al injerto de tejidos heterólogos. El trastorno sanguíneo fetal desarrollado en pollos después de la inyección durante la vida embrionaria, de sustancia procedente de sujetos humanos leucémicos, es ejemplo de la tolerancia adquirida por el huésped, seguida de la expulsión del injerto del huésped por la reacción inmunológica. En los experimentos de Turner y Muller una investigación adicional ha demostrado un factor estimulante de la infocitosis en el plasma de pacientes con leucemia linfocítica crónica. Schwartz y otros creen que pueden demostrar un agente viable en los filtrados del pulmón, libres de células, de determinados pacientes de leucemia. Una sola inyección de este filtrado ha acelerado grandemente la aparición de la leucemia en varios de los ratones AKR inyectados. Los filtrados preparados con pulmones humanos normales no eran capaces de provocar la misma respuesta.

Por muy sugestivos que sean estos experimentos, debemos señalar que estos resultados son mejores que el desarrollo de novo de una leucemia, la aparición prematura de una leucemia espontánea.

Existen comunicaciones sobre 130 casos de embarazadas con leucemia, ninguna de las cuales han dado a luz un hijo leucémico. Algunas de estas comunicaciones señalan la misión de la placenta como barrera que impide la transmisión fetal de las células leucémicas. Se han visto infiltraciones endometriales e intravellosas, pero no placentales ni fetales. Bieman y otros encuentran un recuento leucocitario de 3,300 mm<sup>3</sup> inmediatamente después del nacimiento en un nacido de madre leucémica con un recuento de 154,000 mm<sup>3</sup> leucocitos.

A base de datos inmunológicos y de la evidencia del paso transplacental de eritrocitos, leucocitos, albúmina y anticuerpos placentarios, parece que debería ser probable la descendencia leucémica de una madre con esta enfermedad. En ciertas leucemias rodens el período inmediato postnatal es óptimo para la transferencia y aún así la descendencia de madres leucémicas o de mujeres embarazadas normales perfundidas abundantemente con sangre leucémica no desarrollan leucemia. Esto parece paradójico y deberá ser tema de ulteriores estudios. Es menos difícil explicar porque no se ha visto antes que madre que ha dado a luz un hijo con leucemia congénita desarrolle a su vez la leucemia. La madre puede ser resistente a cualquier factor leucemógeno como los adultos citados anteriormente que no aceptaban un injerto leucémico. Se conocen 60 comunicaciones sobre casos de leucemia congénita; solo 40 de ellos están lo suficientemente bien documentados para poder ser aceptados como ejemplo. Lo que llama la atención es que la mayoría de ellos eran del tipo granulocítico agudo. Estas observaciones sobre la transmisión placentaria de la leucemia difiere de lo observado en la enfermedad de Hodgkin. En 1949 Kasdon entresacó de la literatura médica dos casos de enfermedad de Hodgkin en niños muy jóvenes, nacidos de madres que tenía un hodgkin comprobado.

No existe la evidencia de que la leucemia sea transmisible del hombre al hombre de manera similar como se transmiten las enfermedades víricas o bacterianas. En un estudio del bazo de 119 matrimonios en que uno de los cónyuges padecía leucemia, no se vió que el otro cónyuge hubiese contraído la enfermedad. Kelett ha descrito 5 entre 8 casos de leucemia que se habín presentado bajo condiciones casi epidémicas. Supone que la leucemia es una infección, pero la infectividad baja, debida a la intervención de algún factor secundario, como un insecto vector.

Se hace observar de acuerdo con ésta teoría que no es infrecuente que varias agencias sanitarias reciban comunicados de epidemias de leucemias. Las investigaciones sobre estos comunicados revelan invariablemente que ha habido exageración en la apreciación de los hechos, una incidencia de leucemia normal en el área de que se trata y una dudosa evidencia de un tipo de transmisión como enfermedad infecciosa.

La evidencia de una transmisión por virus es muy buena en los vertebrados inferiores. La transmisión de la leucemia en el pollo mediante filtrados celulares ya se citó en 1908.

Las partículas actuales víricas han sido aisladas y caracterizadas por el microscopio electrónico, la electroforesis, la ultracentrifugación y los sueros inmunes. La naturaleza altamente infecciosa de este tipo de virus queda bien establecida y su transmisión a través del huevo, por secreciones contaminadas y por contacto directo, no ofrece duda alguna. Los estudios de GROSS han demostrado la transmisión por filtrados libres de células del ratón durante las primeras horas de vida. La actividad de los filtrados es debida a partículas de virus submicroscópicas. Los ratones adultos son extraordinariamente resistentes al paso de esta leucemia lo cual puede ser indicio de una forma de tolerancia adquirida al virus en el primer período postnatal.

Se ha visto como se desarrolla la leucemia en las ratas con características de transmisión similares. No han dado resultado otros intentos de transmitir otros tipos de leucemia de la rata mediante nebulizaciones o introducción de homogeneizados de tejidos leucémicos en el tubo digestivo.

#### AMBIENTE:

Los factores ambientales probablemente no tienen ninguna influencia ni con la causa actual ni con la transmisión de la leucemia, pero pueden tenerla grande a través de las mutaciones genéticas y de la selección de supervivencia. Su misión en el desencadenamiento de la leucemia clínica parece bien probada.

La discriminación de los factores ambientales y de los factores familiares y raciales es frecuentemente imposible. En las consideraciones sobre la epidemiología de un trastorno cualquiera del que se desconozcan la etiología y el modo de transmisión sería imprudente no tener en cuenta las influencias del medio ambiente.

La aumentada incidencia de leucemias de aparición súbita en las últimas décadas probablemente es debida principalmente a alteraciones ambientales. El aumentado consumo doméstico de agentes químicos, la mayor concentración en el aire de humos malsanos y la exposición de la población total a radiaciones ionizantes cada vez más fuertes, pueden contribuir a esta incidencia aumentada. La importancia del ambiente

queda reflejada en las comunicaciones que señalan un mayor número de leucemias entre los habitantes de la ciudad y entre las clases económicas más prósperas. Los peligros hematológicos de las radiaciones ionizantes se conocen de tiempo atrás, pero solo recientemente se ha visto su efecto leucemogénico cierto sobre el hombre. La incidencia de leucemia es más elevada entre los médicos y los radiólogos asociada a los rayos "X" utilizados en diagnósticos y terapéutica y a los supervivientes de una exposición masiva única a las radiaciones.

Aunque el peligro de que se desarrolle una leucemia ha sido sobrevalorado en algunas de estas comunicaciones nos quedan pocas dudas acerca de si la exposición a radiaciones ionizantes constituye un peligro real. Lewis ha señalado que no existe un dintel para la dosis peligrosa, y que la aparición de la leucemia mantiene una relación lineal con la dosis de la radiación.

Asimismo los problemas inseparables del ambiente y de la herencia se hacen aparentes si se consideran su opinión de que la explicación puede estar en la mutación genética somática inducida por las radiaciones.

La asociación de la leucemia y el mongolismo representa una respuesta común a un ambiente intrauterino desfavorable, así se señala en la comunicación de Sutow y Welsh, en la que 6 de los 20 casos de leucemia con mongolismo citados eran congénitos. En uno de los casos el niño había sido irradiado en el útero.

Resumiendo estos estudios, parece que la leucemia humana es una enfermedad transmisible con múltiples mecanismos reguladores. Es improbable que la transmisión se haga de acuerdo con nuestros conceptos de lo que es una enfermedad infecciosa. Una evidencia cada vez mayor señala la alteración de las nucleinas de los cromosomas por virus residentes, sea por el paso del virus sea por mutaciones genéticas. Esta hipótesis comprende los aspectos víricos y genéticos de la leucemia experimental y es compatible con su presentación como una lesión bioquímica distinta bajo la influencia de la modificación de los factores ambientales.

## RADIACION:

Existe una amplia literatura concerniente a la inducción, en humanos, de procesos neoplásicos tras exposiciones agudas o crónicas

a radiaciones ionizantes. Como en el caso de la experimentación animal suele generalizarse afirmando que la malignización va precedida de una lesión celular más o menos extendida, en la región anatómica expuesta, tras lo cual hay un período de latencia de meses o años en el que se produce una regeneración hiperplástica seguida de la formación de un crecimiento canceroso.

Trataremos aquí de algunos resultados estadísticos en base a los cuales cabe afirmar que, por razón de la tecnología empleada, actualmente en nuestra sociedad (principalmente la práctica médica, contaminación radioactiva del medio ambiente), un número relativamente predecible de población va hacer procesos reoplásticos; cuando por la simple exposición a la radiación de fuentes naturales, no debería sufrir tales procesos.

Tratándose de dinámica de poblaciones, y en este caso particular de la población humana, es lógico que se requieran períodos considerables de tiempo para poder valorar las consecuencias de una exposición a radiaciones ionizantes. Midiendo los efectos sobre el acortamiento de la vida o de la incidencia de neoplasias en generaciones de individuos, unos expuestos y otros no, se ha llegado a conclusiones importantes con respecto a poder demostrar el efecto carcinogénico de estas exposiciones en el transcurso de nuestra existencia.

Se ha comprobado que existe una relación entre la exposición a radiaciones ionizantes y el aumento de mortalidad por neoplasias malignas. Los incrementos estadísticos de mortalidad están en relación con la dosis y la modalidad de exposiciones.

Otro aspecto interesante es el período de latencia, entre las exposiciones y el comienzo de elevación de la incidencia de neoplasias.

En leucosis, se han obtenido períodos de latencia de 5 a 6 años.

La curva de exceso de mortalidad se inicia tras el período de latencia. Se va incrementando paulatinamente hasta llegar a un nivel dado en el cual se estabiliza durante años (período de meseta) decreciendo después o no.

En algunas neoplasias como la leucosis mieloide crónica la curva que tipifica el exceso de mortalidad, tras un pico importante de elevación suele ir declinado levemente, observándose a los 15 a 20 años de la exposición una disminución significativa, que puede incluso

pasados los 30 años regresar a niveles equiparables a los de la población no expuesta.

Se ha comprobado que el período de latencia para iniciar un exceso de mortalidad debido a una neoplasia específica, suele ser más corto en poblaciones de individuos irradiados en útero que si la misma exposición se produce en la vida adulta.

Igual resultados se obtienen con respecto a la altura de la meseta de la curva.

De estadísticas establecidas por Gofman y Col. (1972) se deduce que si se expone niños in útero a rayos X, el incremento de mortalidad infantil por cáncer es del 50o/o por rad; considerando esta mortalidad en la región de la meseta de la curva, es decir que en esta población morirán de cáncer un número mucho más elevado de individuos que lo esperado para la población humana no expuesta.

Según estadísticas de las Naciones Unidas (1972) el número actual de leucosis radioinducidas por exposición prenatal es de aproximadamente 20 casos/ por 1.000.000 habitantes/ por rad/ por años; considerado exposiciones entre 0,2 y 20 rads (estudio radiológico en gestantes)

Si la estadística se centra en una población de edad comprendida entre 21 y 30 años, exceso de mortalidad debida a cáncer será del 2/ por rad/ por año.

Igualmente en esta población adulta el período de latencia es más prolongado.

Existe pues, una relación entre la dosis, la edad y los niveles de respuesta.

Controlando una masa total de población de todas las edades, se aprecia un incremento de la mortalidad conforme se eleva la edad de los probandos.

Independientemente de la mayor susceptibilidad en sujetos jóvenes, estos resultados debe explicarlos como debidos a que conforme pasan los años para una generación de individuos, la cifra total de radiación recibida va aumentando paulatinamente.

Centrando el problema sobre la incidencia de leucosis en poblaciones humanas irradiadas, vemos primeramente unos resultados publicados por el ABCC (1971) con respecto a la inducción de leucosis en las poblaciones supervivientes de las dos explosiones atómicas en Japón (exposición instantánea a radiaciones Gamma y neutrones).

Sobre una muestra de población (10.000 habitantes) se dedujo una relación entre la dosis recibida y el aumento de mortalidad por leucosis.

En la población de Hiroshima se aprecia un exceso importante de riesgo para todas las leucosis agudas y leucosis lieloide crónica.

En términos generales los varones mostraron mayor susceptibilidad que las mujeres.

En estas poblaciones analizadas durante el período 1950-1966, sobre 166 muertes por leucosis, se calcula que el 55o/o fueron debidas a radio inducción.

En estudios efectuados con la totalidad de la población y no sobre una muestra seleccionada de la misma, se observó que entre los sujetos que se encontraban a 2.000 metros del epicentro de la explosión japonesa de la misma edad no irradiada. En Hiroshima se obtuvo un nivel máximo a los 6 años de la exposición (estadística del año 1951) que se pudo cifrar en 39 casos de leucemias cada 10.000 individuos (1972). Esta cifra fue decreciendo en años sucesivos hasta 1965.

La importancia de estos niveles se valora en su justa medida

si se considera que el promedio de leucosis para la población japonesa no expuesta (entre 1945 y 1970) fue de aproximadamente de 3 leucosis por cada 10.000 habitante.

Como se ve el exceso de mortalidad de este origen fue abrumador.

Curiosamente no se pudieron establecer casos de leucosis linfoide crónica radioinducida. Esta afirmación concuerda con datos obtenidos de otros orígenes (Tomonaga y Cols; 1967).

Una situación peculiar es la que involucra a los radiólogos, los cuales, inversamente al caso de la población antes estudiada, suelen estar expuestos crónicamente a dosis relativamente bajas de radiaciones ionizantes.

Según el trabajo de Lewis (1963), la mortalidad anual por leucosis presente en esta población, es Estados Unidos, durante la etapa de 1948 a 1961, fue de 253 casos por millón de individuos. En esta estadística se indica que, durante este período, la tasa de mortalidad por estos procesos hematológicos en la población general fue de 85 por millón; es decir que en la población de radiólogos examinada, 168 muertos por leucemia/ por millón, son imputables a la radiación recibida.

En otro estudio (Seltser y Satwell, 1965) se comparan las causas de mortalidad en 3697 radiólogos (1935 a 1958) con respecto a las que se les atribuyeron a 6059 médicos de otras especialidades. De los resultados se deduce que en los radiólogos hubo 228 muertes en exceso, las cuales 11 fueron por leucemia.

En esta estadística asimismo se calculó que la leucemia fue el proceso que, proporcionalmente, causó más exceso de mortalidad. Este exceso de leucosis, valorado en cifras comparativas con otras estadísticas, fue de 200 leucosis/ por millón/ por año.

Otras poblaciones humanas estudiadas, han sido las constituidas por los enfermos sometidos a radioterapia.

En pacientes ginecológicos tratados localmente por rayos X o radium, no parece importante el riesgo de posibles leucosis radioinducidas (Simón y colaboradores, 1960).

El grupo de Court Brown ha publicado numerosos resultados obtenidos en una población de 14.554 pacientes irradiados con rayos X por padecer espondilitis anquilopoyética. Estos enfermos fueron seguidos durante 5 a 25 años. (Court Brown y Doll, 1957).

El resultado más espectacular se produjo comparando los producidos comparando los promedios de leucosis para la población de control (50 casos/ por millón/ por año con la población de probados, entre los cuales hubo 7.200 casos/ por millónT por año (tratamientos de 2.250 rads de promedio por paciente).

No se pudo imputar exceso de mortalidad por leucemia linfoide crónica.

En los demás tipos de leucosis, y valorando las muertes surgidas durante un período de 10-11 años tras la radiación, se calculó el exceso de mortalidad para esta enfermedad en 3.500 casos/ por millón de individuos tratados con rayos X.

Estas diferencias tan acusadas entre la respuesta de la población ginecológica y la de la estadística de Court Brown, parece deberse, para algunos autores, a que el volumen de médula ósea irradiada fue muy importante en las espondilitis, siendo casi nula en los tratamientos muy localizados, efectuados en neoplasias de cuellos de útero.

La mayor parte de la radiación de fuentes no naturales recibida actualmente por la población humana, es originaria de

exploraciones médicas. Deduciendo de los datos anteriores expuestos que no existe una dosis mínima inocua, cabe preguntarse si no sería oportuno considerar nuestra postura a nivel asistencial y valorar en cada caso si es oportuno efectuar exploraciones, y cuáles y cuantas serían las mínimas imprescindibles.

Ciertos programas de investigación se basaron en la carcinogénesis por radiaciones ionizantes lográndose tumores linfoides tímicos, cuyos filtrados inyectados a otros ratones recién nacidos, producen tumores similares a los precedentes.

Es frecuente que ciertas líneas resistentes, sean mucho más susceptibles a generar neoplasias si, a la inyección de virus oncógenos se supone una exposición a radiaciones ionizantes (Jenkins y Uuton, 1963) (Lieberman y Cols, 1964).

La leucosis inducida mediante la irradiación de ratones C 57 BR/6 puede ser identificada como leucemia linfocítica. En determinadas ocasiones las partículas víricas aislables dan transformaciones positivas al ser inyectadas con timos de ratones jóvenes.

Si se utiliza una variedad llamada BLV 127 (radiation leukemia virus) se obtienen 15-25% de animales con crecimientos neoplásicos, pero si tras dos días de la inoculación del virus oncógeno, se procede a irradiar los animales inyectados, con 400 R (en todo el cuerpo), se llegan a obtener 85-100% de positividades en la producción de leucosis linfocíticas inducidas (Haran-Ghera y Eeiss, 1973).

Se piensa actualmente que, al igual que lo dicho para las radiaciones ionizantes, diversos carcinógenos químicos como el metilcolantreno, potencian la entrada de genomas víricos y posibilitan su integración al producir alteraciones de la estructura molecular del DNA cromosómico.

## MORFOLOGIA:

Aunque las varias formas de leucemias difieren por los tipos específicos de células que participan, todas tienden a producir determinadas alteraciones morfológicas básicas que pudieran considerarse el cuadro anatómico general de la leucemia. Conviene clasificar estas alteraciones en dos grupos: cambios primarios que guardan relación directa con el número excesivo de leucocitos, y cambios secundarios que resultan del efecto destructor de los infiltrados celulares y las reformaciones que se observan en órganos y tejidos. Las leucemias se caracterizan fundamentalmente por infiltración anormal de médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, hígado y riñones. Puede participar cualquier otro tejido de la economía, para ello es menos frecuente, y, por lo regular, el ataque es menos grave que en los órganos mencionados. Las células leucémicas guardan mayor o menor semejanza con los equivalentes normales en médula ósea o ganglios linfáticos, con la posible excepción de que tienden más a la inmadurez y quizá en células esparcidas aisladas haya cierta atipia anaplásica.

La médula ósea en los casos plenamente desarrollados tiene color pardo rojizo a blanco grisáceo, lo cual depende de que la hemopoyesis normal es excedida por masas de leucocitos. La sustitución de la médula ósea como comienza en focos, pero, al progresar la enfermedad, se torna generalizada y afecta toda la médula ósea roja normalmente activa. A veces se extiende a zonas que eran de médula ósea amarilla o adiposa. Al avanzar la enfermedad, las células originales de la médula ósea son sustituidas progresivamente. Las células neoplásicas invaden y causan erosión del hueso esponjoso y cortical. Hay ataque de todos los huesos, pero los fenómenos suelen manifestarse inicialmente y son más floridos en cuerpos vertebrales, esternón, costillas y pelvis. En ocasiones los infiltrados óseos en la leucemia mielógena se convierten en masas tumorales llamadas Cloromas. Pueden presentarse dentro del hueso o en la región subperióstica en cualquier sitio del esqueleto, pero por lo regular atacan el cráneo.

Los tumores por lo regular tienen color verde neto al examinarlos por primera vez, pero este color rápidamente se desvanece cuando se oxida el pigmento cuyo carácter no es dilucidado. Puede recuperarse el color verde valiéndose de agentes reductores, de la índole de peróxido de hidrógeno e hiposulfito. Por su carácter de variante del infiltrado mielógeno, estos tumores son de cierto interés, pero no tienen importancia clínica específica.

En todas las formas de leucemia, los GANGLIOS LINFÁTICOS del cuerpo suelen estar aumentados de volumen; sin embargo, varía mucho el grado de crecimiento. Como se supone que la leucemia linfática se origina dentro de los focos linfoides de la médula ósea y en los ganglios, causa la linfadenopatía más notable (con ganglios de 4 a 5 cms de diámetro). En la leucemia mielógena, el aumento de volumen ganglionar es mucho menos notable, y en la monocítica la linfadenopatía solo tiene gravedad moderada a mínima. En todas las leucemias es característico que los ganglios atacados permanezcan discretos, de consistencia semejante al caucho y homogéneos, caracteres que permiten distinguirlos del ataque inflamatorio, el cual están fusionados, a veces blandos y fluctuantes. La superficie de corte es blanda, de color blanco grisáceo, y tiende a sobresalir de la cápsula. En la linfadenopatía intensa pueden presentarse áreas de hemorragias intensas o infarto. El ataque no es uniforme en todos los ganglios de la economía, y la distribución de la linfadenopatía varía mucho según los sujetos.

En el examen histológico, se aprecia que los ganglios están invadidos parcial o completamente por las células neoplásicas, en grado aproximadamente proporcional al aumento de volumen del ganglio y al período evolutivo de la leucemia. Por último, los senos son invadidos y se borran todas las estructuras incluyendo los centros germinativos. Las células leucémicas pueden invadir la cápsula ganglionar y derramarse hacia los tejidos adyacentes. Esta invasión completa de los ganglios es muy característica de la leucemia linfática, algo menos en la mielógena, y es menos

notable aún en la monocítica.

El bazo está invariablemente más o menos aumentado de volumen. La esplenomegalia más notable depende de leucemia mielógena; no es raro que el bazo pese 5 kg. o más. En estas circunstancias, el órgano puede llenar casi la cavidad abdominal y extenderse hacia la pelvis. Los infartos dependientes de infiltración y destrucción leucémica de los vasos son frecuentes en la leucemia mielógena crónica. En la leucemia linfática, el peso del bazo rara vez excede de 2.5 kg; en la leucemia monocítica, es raro que el peso del bazo exceda de un kilogramo. En todos los casos la cápsula se engruesa algo, y con frecuencia hay adherencias fibrosas hacia los tejidos vecinos.

En el corte, el parénquima esplénico suele ser más consistente que el normal y tiene color gris sucio. En la esplenomegalia intensa, los nódulos esplénicos normales se hacen vagos y el tejido adopta aspecto homogéneo. Sin embargo, es difícil que este borramiento completo ocurra en el ataque mínimo causado por leucemia monocítica. Desde el punto de vista histológico, las infiltraciones leucémicas del bazo presentan los cuadros descritos para los ganglios linfáticos. Varían desde invasión focal a difusa hasta desaparición progresiva de la arquitectura normal de las áreas atacadas.

El hígado suele estar aumentado de volumen en todas las formas de leucemia, pero no tanto como el bazo. La hepatomegalia puede ser más notable en la leucemia linfática que en las demás, pero es raro que el peso del hígado exceda de 2.5 kg. El ataque hepático por lo regular presenta carácter difuso; en consecuencia, no produce alteraciones notables en la superficie de corte. Sin embargo, en algún caso hay conglomerados irregulares alrededor de las áreas portales, que originan moteado difuso fino apreciable a simple vista. En ocasiones se presentan focos masivos de infiltración de tejido gris blanco, muy semejante a las

metástasis de otras formas de cáncer. El infiltrado hepático suelen presentar imágenes microscópicas más o menos peculiares para cada forma de leucemia. En la leucemia mielógena, el infiltrado no es preciso y se descubre en todo el lobulillo. En las tríadas portales pueden descubrirse algunos acúmulos de células, pero además hay células dispersas en los cordones hepáticos, por debajo de las paredes de los sinusoides.

En la leucemia linfática la infiltración se localiza característicamente en las áreas portales. En esta discracia son respetadas relativamente las regiones centrales del lobulillo. El infiltrado hepático en la leucemia monocítica es menos notable, a menudo no lo hay. Tiende a presentar los caracteres descritos en la leucemia mielógena.

Con frecuencia se observa infiltración leucémica en riñón suprarrenales, tiroides, miocardio y muchos otros tejidos de la economía. En todos estos sitios, el infiltrado comienza como pequeño conglomerado perivascular, que difunden progresivamente por el estroma del órgano. Al acumularse las células en número suficiente, pueden comprimir y destruir las estructuras parenquimatosas vecinas. La infiltración muy abundante puede causar áreas de color gris pálido visible por inspección. Sin embargo, estos infiltrados suelen diferir de las metástasis corrientes. Tienden a estar menos bien circunscritas y a ser más difusos, de manera que no borran la estructura subyacente tanto como la metástasis de otros tipos de cáncer.

Debe mencionarse en especial la infiltración leucémica de piel y mucosa gingival. Ocasionalmente se acumulan células anormales en el tejido conctivo dérmico y subcutáneo (leucemia cutánea). Ello causa formas variables de máculas o pápulas elevadas a planas, cuyo color varía del blanquecino al rojo. Los infiltrados gingivales son particularmente característicos de la leucemia monocítica. Los pacientes presentan tumefacción e hipertofia del borde gingival, a menudo los tejidos blandos

atacados sangran abundantemente o presentan infección bacteriana secundaria, que produce ulceraciones necróticas superficiales.

Se han hecho muchos estudios ultramicroscópicos e inmunológicos de células leucémicas. Por ejemplo está comprobado que los linfocitos en la leucemia linfática reaccionan menos a la transformación en blasto por fitohemaglutinina que las células normales (Oppenheim, 1966). Este dato concuerda con la observación de que las células leucémicas son deficientes para proteger a los pacientes contra la invasión microbiana. Se han identificado diversas anomalías ultramicroscópicas, que se refieren a núcleos, nucléolos, retículo endoplásmico, mitocondrias, complejos de golgi y ribosomas. Sin embargo ninguna de estas anomalías ultramicroscópicas brinda datos patonómicos de leucemia. Como mencionamos, se han observado partículas virósicas en muchos casos, pero a menudo no se presentan. En términos generales, estas miradas más duras a la célula leucémica no han brindado nuevas percepciones.

## LEUCEMIAS AGUDAS:

### Definición:

Las leucemias agudas constituyen un grupo de neoplasias que se manifiestan en la médula ósea. Se caracterizan por células muy similares a las hematopoyéticas normales no maduras, muchas veces imposibles de distinguir de ellas con microscopio de luz.

Sin tratamiento las células leucémicas agudas penetran en la sangre, donde suelen constituir los leucocitos predominantes e invaden otros órganos. La enfermedad no tratada causa la muerte en tiempo breve y tempestuoso, raramente mayor de un año. Sin embargo el tratamiento ha modificado netamente el pronóstico y el término agudo para distinguir e la leucemia crónica ya no resulta plenamente descriptivo.

La Leucemia Mielocítica Aguda proviene del sistema medular de células hematopoyéticas madres, o de su descendencia; el término incluye varios subtipos de leucemia: Leucemia Mieloblástica, Leucemia Promielocítica, Leucemia Mielominocítica, Leucemia Mielocítica Aguda, que no es ninguna de las anteriores y Eritroleucemia. Son frecuentes las formas especiales de Leucemia Mielocítica Aguda, acontecimientos terminales de la leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, y mielofibrosis.

La Leucemia Monocítica Pura Aguda (Schilling) se caracteriza por una proliferación monoblástica que puede distinguirse citoquímicamente. Las Leucemias agudas al parecer derivadas de eosinófilos megacarioblásticos, plasmablásticos y células cebadas, aunque raras presentan características peculiares, así como algunos signos en común con las otras leucemias agudas de origen medular.

La Leucemia Linfocítica Aguda nace en el tejido linfoide y suele manifestarse primero por su presencia en la médula. En algunos casos la infiltración del tipo precede a la enfermedad manifiesta de la médula, pero no sabemos si el acontecimiento leucemógeno inicial muchas veces es extramedular. Muchos casos de linfosarcoma linfocítico y linfoma histiocítico culminan en una fase leucémica aguda que guarda cierta similitud con la leucemia linfocítica aguda.

Las leucemias agudas y las neoplasias linforeticulares relacionadas se observan en todos los vertebrados: se conocen incluso ejemplos en invertebrados.

La exposición crónica al benceno es leucemógena en el ratón, y puede causar leucemia, mielocítica en el hombre. Se ha señalado leucemia mielocítica aguda después de aplasia medular provocada por el cloramfenicol y por fenilbutazona.

Unas pocas enfermedades generales originan una frecuencia extraordinaria de leucemia aguda. En la Trisomia 21 (Síndrome de Down) están aumentados los casos de leucemia mielocítica y linfocítica aguda, el Síndrome de Bloom, caracterizado por fragilidad y redistribución de cromosomas, la pancitopenia del Síndrome de Franconi, y la anemia aplásica idiopática, van seguidos de leucemia mielocítica aguda. La hemoglobinuria nocturna paroxística puede representar un trastorno de célula madre clonal que se manifieste primero por la producción de eritrocitos anormales, y a veces culmine en una leucemia mielocítica aguda.

Las leucemias agudas constituyen con notable ventaja la causa más frecuente de muerte por enfermedad neoplásica en los primeros 15 años (3,450 muertes anualmente por cada 100,000 individuos). La frecuencia más alta está entre los 18 meses y los 5 años de edad. Son menos frecuentes durante la adolescencia y la edad media de vida, volviendo a elevarse la incidencia a partir de los 50 años. En las estadísticas parece observarse un aumento real en el número de pacientes en las últimas dos décadas. Este aumento ha sido atribuido en parte a una mayor exposición de la población a ciertos fármacos y sustancias químicas presentes en los alimentos, aire y agua.

#### LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS:

Se engloban aquí las denominadas leucemias agudas linfocíticas y las leucemias agudas por células indiferenciadas.

Constituyen el 80o/o de las leucemias infantiles y en cambio poco frecuentes en adultos. En general el linfoblasto es de forma redondeada siendo apenas si es visible. El núcleo suele poseer un solo núcleo más o menos perceptible.

## LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES O GRANULOCITICAS:

Son más frecuentes en adultos y en el período neonatal. Se incluyen aquí todas las formas de leucemias aguda o linfoblástica y por tanto abarcan una serie de variedades celulares algunas de las cuales cursan con particularidades clínicas pronósticas y aún terapéuticas. Destacan en general la mayor talla celular y la menor relación núcleo-citoplásmica; el citoplasma más abundante es basófilo y contiene especialmente en la parte periférica, granulaciones azurófilas; en ocasiones pueden verse masas o batones azurófilos (cuerpos de Auer).

## CLINICA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS:

Responden a dos motivos:

-A la invasión leucémica de caracteres neoplásicos de los distintos órganos, primero hemopoyéticos y luego de toda la economía. Dolores óseos, adenomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia, manifestaciones neuromeningeas, tumores gonadales, lesiones cutáneas, etc.

-La aplasia medular inducida por el desplazamiento del tejido hemopoyético, con las complicaciones derivadas de la misma y que dependerán de su intensidad. La palidez y la astenia reflejan la existencia de anemia. Las hemorragias principalmente cutáneas y en mucosas (nasales, gingivales), suelen ser reflejo de la trombopenia, si bien en ocasiones son también consecuencia de un síndrome de coagulación intravascular diseminada.

Describiremos cada una de estas manifestaciones con más detenimiento:

**ANEMIA:** Astenia, palidez, cefalea, ruidos de oídos, disnea, angina, edema, e insuficiencia cardíaca congestiva, todas pueden

indicar anemias. La anemia puede resultar, en parte de una disminución de la eritropoyesis; muchas veces con factores contribuyentes como la hemólisis excesiva y pérdida de sangre.

Los signos de hemólisis mediada por anticuerpos específicos (prueba de Coombs positiva) son raros. Los eritrocitos pueden mostrar grandes variaciones de volumen en forma. Normoblastos y eritroblastos son frecuentes en la sangre periférica durante la eritroleucemia, pero a veces pueden verse células rojas nucleadas en otros tipos de leucemia aguda.

**HEMORRAGIA:** Encías que sangran, epistaxis, petequias, equimosis, menorragia, melena, hemorragia excesiva después de extraer un diente son manifestaciones iniciales comunes de un trastorno de coagulación en la leucemia aguda. Hemorragias retinianas, hemorragias subaracnoideas, y hematuria macroscópica son manifestaciones iniciales, pero pueden presentarse más tarde. En casi todos los casos, la hemostasia anormal puede guardar correlación con una disminución de los trombocitos circulantes. Las manifestaciones hemorrágicas son raras cuando los valores circulantes son mayores de 50000 por mm<sup>3</sup> por debajo de este nivel, la hemorragia guarda proporción inversa con el número de plaquetas. La mayor parte de hemorragias trombocitopénicas tienen lugar cuando hay 20000 plaquetas x mm<sup>3</sup> o menos. La presión intravascular elevada (oclusión o dependencia venosa) aumenta la aparición de petequias. La sepsis incrementa netamente la hemorragia trombocitopénica, no solo localmente como en la neumonía hemorrágica, sino también en plan sistemático.

La leucemia promielocítica, sustancias tromboplásticas liberadas de las células pueden iniciar una coagulación intravascular diseminada, que activa sistemas fibrinolíticos normales, y aparecen en la sangre productos de desintegración de la fibrina. Pueden presentarse equimosis masivas y hemorragias que desangran si no se tratan rápidamente.

**INFECCION:** La leucemia aguda muchas veces se descubre al presentarse una infección respiratoria, de la cual el paciente nunca acaba recuperándose plenamente. Otras infecciones bacterianas son frecuentes antes de lograrse el control terapéutico como: infecciones dentales, sinusitis, bronquitis, neumonía, abscesos perirectales, infecciones de vías urinarias, panoniquias, o infecciones de piel. Las infecciones parecen atribuibles a una granulocitopenia absoluta y, hasta cierto punto en la leucemia granulocítica aguda, a un trastorno de la función de los granulocitos. También es frecuente en la leucemia aguda la fiebre sin infección manifiesta, pero esto constituye siempre un diagnóstico por exclusión. Toda fiebre nueva en un paciente leucémico pudiera ser el comienzo de una infección bacteriana, que quizá pusiera la vida en peligro. Se necesita una búsqueda temprana diligente y repetida antes de aceptar la interpretación de "fiebre leucémica".

**INFILTRACION:** La linfadenopatía, en particular de ganglios linfáticos en los niños, puede ser el primer signo de la enfermedad. Muchas veces es generalizada. Hay esplenomegalia en la mayor parte de pacientes con leucemia linfocítica aguda, y en la mitad, aproximadamente, de los que sufren leucemia mielocítica aguda. Suele haber hepatomegalia; son características de la leucemia mielocítica o monocítica aguda la prominencia interdental de las encías. La tumefacción ósea puede provocar hipersensibilidad y dolor articular u óseo. Estos son frecuentes en niños; la enfermedad puede presentarse como una cojera o una restricción protectora del movimiento. En un tiempo era frecuente confundir la leucemia aguda con la fiebre reumática aguda. Pueden descubrirse en las radiografías descalcificación subepifisiaria en niños, y zonas de osteólisis.

El diagnóstico puede retrasarse mucho por no obtener un recuento sanguíneo. Se descubre panticopenia sin leucocitos anormales en una pequeña proporción de pacientes; constituye la llamada leucemia aleucémica. La granulocitopenia con un número

normal de leucocitos circulantes puede ocurrir en cualquier tipo de leucemia aguda. Pero de ordinario la sangre periférica contiene células inmaduras mielocíticas o linfocíticas, y el número de leucocitos está elevado, por la presencia de células anormales, a veces un número mayor de 100,000 por mm<sup>3</sup>.

Una sospecha de leucemia aguda requiere efectuar examen de la médula ósea, porque no suele poderse establecer el diagnóstico con seguridad partiendo solo de frotis de sangre periférica.

**PRELEUCEMIA:** Es término que se ha aplicado a pacientes con síntomas y signos sospechosos de leucemia mielocítica aguda, pero cuyo diagnóstico no puede establecerse con los datos disponibles. La médula puede ser hipo, normo, o hiper celular. El cambio de la médula diferencial a médula de tipo celular más joven generalmente acompañada de leucocitosis periférica, puede presentarse bruscamente después de años de enfermedad ligera y equívoca. No se han efectuado estudios adecuados para comprobar si desde el comienzo hay características de neoplasia en el cariotipo u otras.

## TRATAMIENTO:

El tratamiento de la leucemia aguda tiene dos objetivos:

—Primer objetivo: destruir un gran número de células leucémicas y alcanzar lo que convencionalmente se denomina **ESTADO DE REMISION COMPLETA**; se consigue esta cuando el paciente se halla libre de signos y síntomas de la enfermedad, con valores de hemoglobina, plaquetas, leucocitos y fórmula leucocitaria prácticamente normales. (hb. superior a 11 grs./100 ml. plaquetas superiores a 100,000/mm<sup>3</sup>). Sin células leucémicas en sangre periférica y con una médula normocelular que muestra una hematopoyesis normal y con menos del 50/o de células

blásticas. Ausencia de signos focales neurológicos y normalidad del L.C.R.

—Segundo objetivo: clínicamente el mantenimiento del estado de remisión completa conseguido y en un orden conceptual a proseguir la reducción numérica de tejido neoplásico.

Existen varias medidas para establecer los cuadros de tratamiento, entre ellos tenemos:

#### —INDUCCION DE LA REMISION:

Prednisona o Metil-prednisolona en una dosis: 40 a 120 mg/m<sup>2</sup>/día p.o. en tres tomas/ día/

Vincristina en una dosis: 1.5 a 2. mg/m<sup>2</sup>/semana, durante 4 a 6 semanas, pudiendo agregar:

Daunorubicina en una dosis: 200 a 1,000 U/kg/día durante 5 a 10 días. La duración 4 a 6 semanas.

—Consolidación y profilaxis de la infiltración del S.N.C.

En este período durante 3 semanas se pretende completar el tratamiento de inducción, aumentando la acción citostática en los lugares menos accesibles a la acción de las drogas como son las meninges y en general el sistema nervioso central.

Methotrexato en 5 ó 6 días de 10 mg/2 por vía intratecal a intervalos de 4 ó 5 días, al mismo tiempo que se aplica radioterapia sobre el cráneo en dos campos laterales con protección ocular adecuada a dosis de 2,400 rads.

Al mismo tiempo del tratamiento anterior:  
—Mercaptopurina en dosis 60mg/m<sup>2</sup>/día I.V. 7 días después de la

última dosis de Vincristina.

Período de tratamiento prolongado (30 a 60 meses según secuelas):

— Tratamientos continuos:

- \* Methotrexato en dosis 15 a 30mg/m<sup>2</sup> p.o. o I.M. en administración bisemanal.
- \* Mercaptopurina en dosis 90mg/m<sup>2</sup>/día p.o. asociada a Methotrexato en dosis 15mg/m<sup>2</sup>/semana.
- \* Ciclofosfamida en dosis 200mg/m<sup>2</sup>/semana agregada al tx. anterior.
- \* Tratamiento de consolidación mediante quimioterapia intensiva discontinua:  
4 drogas: (Coap-Vamp-Pomp-Cart) durante períodos cortos (5 días separados por intervalos de unos 10 a 15 días sin medicación).

— Tratamientos Mixtos:

- \* Mercaptopurina y Methotrexate.
- \* Mercaptopurina y Arabinósido de Citosina; como el primer tratamiento, oscilando de 1 a 6 meses.

Algunos estudios mencionan un tratamiento específico, así:

—Leucemia Linfocítica Aguda: La inducción de remisión se logra en el 85o/o de los niños con, VINCRISTINA Y PREDNISONA. El empleo de Daunorubicina, Methotrexato, 6-Mercaptopurina, o Asparaginasa durante este período de

inducción no ha aumentado netamente la frecuencia de buenos resultados. La serie de acontecimientos incluye una rápida disminución de células leucémicas en sangre periférica, muchas veces empezando ya a las 48 horas.

Luego suele venir leucopenia, que de ordinario no exige alterar la dosis de Vincristina o Prednisona. Al cabo de 7 a 14 días la población de células leucémicas en la médula ósea está netamente disminuida, y la celularidad medular es menor. A los 28 días la mitad de los niños tiene menos del 50/o de células leucémicas persistiendo en sus médulas, y muchas veces hay hiperplasia eritroide neta. La repoblación de la médula con células normales vienen entonces. La aparición de un número creciente de plaquetas y de granulocitos en la sangre precede a la normalización de la médula, y es signo pronóstico de remisión inmediata.

**MANTENIMIENTO:** El empleo combinado de la 6-mercaptapurina y Methotrexato retrasa la aparición de clones de células resistentes.

**REFUERZO:** Durante la remisión de sostén se ha empleado el refuerzo con 1 ó 2 dosis de Vincristina más Prednisona, durante una o dos semanas cada cuatro a doce semanas

—Leucemia Mielocítica Aguda en Adultos: La quimioterapia de la leucemia mielocítica aguda es más difícil que la de la linfocítica aguda. Las drogas que se sabe afectan el mieloblasto leucémico también afectan el mieloblasto normal.

El Arabinósido de Citosina, un inhibidor muy específico de la fase sintética "S" o fase sintética de ciclo DNA en el ciclo celular, puede lograr 20 a 350/o de remisiones completas de leucemia mielocítica aguda. Administrado en combinaciones con otros antileucémicos

activos, las proporciones de remisión alcanzan de 50 u 800/o. El Arabinósido de Citosina debe darse muchas veces al día, o por infusión continua, para tener la seguridad de que la droga se halla en circulación en algún momento durante la fase "S" de cada célula leucémica en ciclo.

## LEUCEMIA CRONICAS:

— **LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA:** (leucemia Mielocítica Crónica, Leucemia Mieloide Crónica, Leucemia Mielógena Crónica).

**Definición:** Se caracteriza por proliferación anormal de granulocitos no maduros — neutrófilos, eosinófilos y basófilos — en médula, bazo, hígado y algunos otros tejidos.

**Etiología:** Excepto en una pequeña proporción de pacientes, la causa de la leucemia granulocítica crónica sigue siendo oscura. Estudios epidemiológicos han sido prácticamente negativos, con excepción de 2 factores bien establecidos: la exposición a la radiación ionizante, y la exposición crónica al benceno.

**Frecuencia:** Le corresponde el 15 a 200/o de todas las leucemias; tiene una frecuencia global de aproximadamente 12 casos por millón de habitantes y por año. La enfermedad es rara antes de los 35 años. Es ligeramente más frecuente en varones que en mujeres.

**Patología:** Lo esencial es la acumulación de precursores granulocíticos en médula, bazo y sangre. La médula suele estar carente de grasa, y el 80 a 900/o de las células son granulocitos. En las primeras etapas los megacariocitos están siempre netamente aumentados. El bazo suele estar aumentado de volumen. Su arquitectura normal está sustituida por una mielopoyesis extramedular incluyendo no solo granulocitos sino también eritroblastos y megacariocitos. El hígado suele estar aumentado de tamaño, aunque no de manera masiva

Hay infiltraciones de células mieloides, pero de ordinario no mucha lesión para las células hepáticas.

Aunque el número de granulocitos en médula, sangre y bazo está muy aumentado, el índice mitótico suele ser menor que el normal, porque el tiempo medio de generación en las células inmaduras es mayor.

#### Manifestaciones Clínicas:

Su inicio es insidioso, con fatiga acompañada de anorexia y pérdida de peso; puede haber plenitud o pesadez en el cuadrante superior izquierdo, o descubrirse una masa. El bazo es palpable en casi todos los pacientes, generalmente muy voluminoso.

El hígado también es palpable, la linfadenopatía es rara, en resumen el paciente típico tiene relativamente pocos síntomas, y el signo físico usual es la esplenomegalia.

Puede haber anemia de grado variable, pero generalmente no aparece hasta que el número de glóbulos blancos es mayor de 50.000 por mm<sup>3</sup>. La mitad de todos los pacientes al tiempo de establecer el diagnóstico tendrán trombocitosis, que puede acompañarse de hemorragia.

ñ. **Diagnóstico:** La leucosis, con el característico desplazamiento hacia la inmadurez de los granulocitos, y el aumento de basófilos y eosinófilos, sugiere el diagnóstico de leucemia granulocítica crónica. La médula celular con hiperplasia granulocítica y megacariocítica es característica.

#### Tratamiento:

La leucemia granulocítica crónica es muy fácil de controlar antes que aparezcan complicaciones.

El tratamiento estándar estriba en administrar por la boca Busulfán (Myleran) Tabls. 2 mgrs.; la dosis es de 6 mg al día. Debe vigilarse el recuento sanguíneo con intervalos semanales y ajustarse la dosis en forma adecuada. Una buena regla es la de disminuir la dosis de busulfán a la mitad cuando el recuento de leucocitos ha disminuido a la mitad.

Una vez que el número de leucocitos está en meseta, se recomienda tomar busulfán en dosis reducida (2 a 4 mg/día).

#### —LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA: (Leucemia Linfática Crónica).

**Definición:** Se caracteriza por una acumulación en órganos linfoides, médula ósea y sangre, de células de vida larga con aspecto similar al que tienen los pequeños linfocitos. Hay una deficiencia inmunológica moderada o grave, caracterizada por hipogammaglobulinemia. A la inversa, son frecuentes fenómenos como la anemia hemolítica autoinmune y la reacción aumentada de hipersensibilidad tardía para estímulos como picadura de insectos.

**Etiología:** Está comprobado que la exposición a radiación ionizante no es factor que intervenga. También está comprobado que factores genéticos pueden intervenir, como lo demuestra la aparición de casos múltiples de leucemia linfocítica crónica en familias.

**Frecuencia:** Es el tipo más frecuente de leucemia; representa el 30o/o aproximadamente de todos los casos. La frecuencia anual se ha estimado en 15 por millón. Es predominantemente enfermedad de personas de edad avanzada; resulta rara antes de los 40 años. Es más frecuente en varones, en proporción de aproximadamente 3:2.

**Patología:** Debe considerarse una forma leucémica de linfoma linfocítico bien diferenciado. Los ganglios linfáticos están característicamente aumentados de volumen. El bazo casi siempre está también aumentado, pero de ordinario no es grado importante. El

hígado muchas veces está aumentado de volumen y muestra infiltración de leucocitos, que puede ser mínima o constituir masas modulares. La médula que da casi totalmente sustituida por linfocitos, en perjuicio de granulocitos, eritrocitos y megacariocitos, originando el síndrome de la "médula rellena".

**Manifestaciones Clínicas:** En la cuarta parte de los pacientes no hay síntomas; el diagnóstico se sospecha por un recuento sanguíneo obtenido en un examen rutinario. En otros pacientes el inicio es insidioso siendo a veces el primero una infección de complicación. Puede haber una vaga sensación de malestar, con fatiga fácil. En ocasiones hay pérdida de apetito y peso, o febrícula inexplicable, acompañada de sudores nocturnos.

**Diagnóstico:** Depende del examen de sangre y médula, la biopsia de ganglios muestra un linfoma linfocítico difuso bien diferenciado. Suele haber linfadenopatía y esplenomegalia.

#### **Tratamiento:**

Clorabucil en dosis de 12 mg./día p.o. que se disminuirá cuando el número de leucocitos esté controlado. Se observará una mejoría general mayor si el tratamiento persiste después que el número de glóbulos blancos se ha normalizado durante 12 semanas por lo menos. Se ha comprobado que la adición de Prednisona en dosis 20 a 30 mg/día se logra un porcentaje mucho mayor de remisiones.

## **ANALISIS Y RESULTADOS DE LA INVESTIGACION:**

El presente trabajo fue realizado en el departamento de archivo y estadística del Hospital General "San Juan de Dios", estudiando los ingresos de pacientes con diagnóstico de leucemia a la sección de adultos durante el mes de enero de 1972 al mes de diciembre de 1972 obteniendo una muestra total de 38 casos.

El grupo estudiado de ambos sexos, adultos comprendido entre las edades de 13 a 70 años, ladinos e indígenas, a los cuales fueron realizados frotos periféricos y médulas óseas para verificación diagnósticos.

A continuación se exponen los diferentes cuadros que resumen el trabajo y las interpretaciones estadísticas que de ellos se deducen.

### CUADRO NUMERO 1

Total de casos según sexo y edad. Estudio de 38 pacientes adultos egresados del Hospital General San Juan de Dios, con diagnóstico de Leucosis durante el período de 1972 - 1976.

GRUPOS ETAREOS (en años)	N	F	TOTAL	o/o
13-19	3	5	8	17.76o/o
20-29	1	3	4	8.88o/o
30-39	-	4	4	8.88o/o
40-49	4	7	11	24.43o/o
50-59	1	-	1	2.22o/o
60-69	3	6	9	19.98o/o
70--	1	-	1	2.22o/o
TOTAL	13	25	38	84.37o/o
o/o	28.87	55.52		84.39o/o

En este cuadro se hace la relación del Grupo de edad y sexo de los pacientes estudiados encontrando que en relación al sexo el más afectado fue el femenino y que el grupo de edad más afectado correspondió entre los 40 y 49 años. Es de observar que el porcentaje de casos aumenta conforme aumenta la edad, disminuyendo en la ancianidad.

### CUADRO NUMERO 2

Tiempo de evolución de la enfermedad al momento del ingreso, (según lo referido en los registros clínicos investigados). Estudio de 38 pacientes adultos egresados del Hospital General San Juan de Dios con Dx: Leucosis en 1972 - 1976.

TIEMPO DE EVOLUCION	No. Pacientes	o/o
0 -7d	1	2.22o/o
8d-14d.	-	---
15d-1m.	8	17.76o/o
1m. 15d-2m.	11	31.09o/o
2m. 15d-3m.	9	19.98o/o
3m. 15d-4m.	6	13.32o/o
4m. 15d---	-	---

En este cuadro se presenta el tiempo de evolución de la enfermedad, al momento del ingreso, prevaleciendo el inciso que comprende entre un mes quince días y dos meses con 31.09o/o, consideramos que es el momento en que los síntomas se agudizan ya que por ser enfermedad crónica el tiempo de evolución es más largo.

### CUADRO NUMERO 3

Principales signos y síntomas según lo referido en los registros clínicos investigados. Estudio de 38 pacientes adultos egresados del Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico de Leucosis durante el período de 1972 - 1976.

PARAMETRO	REFERENCIAS	o/o
Anorexia	34	75.51o/o
Fatiga	38	84.44o/o
Cefalea	22	48.86o/o
Palidez	38	84.44o/o
Hemorragias	32	71.07o/o
Esplenomegalia	34	75.51o/o

En este cuadro se presentan las manifestaciones clínicas del grupo estudiado encontrando que la fatiga y la palidez fueron los signos más comunes, ambos con 84.44o/o, creemos que esto se debe a que la Leucemia afecta, como ya se sabe, los componentes sanguíneos.

### CUADRO NUMERO 4

Exámenes de Laboratorio efectuados en 38 pacientes adultos egresados del Hospital General San Juan de Dios, con diagnóstico de Leucosis durante el período de 1972 - 1976.

EXAMEN	Normal	Anormal	No se efectuó
	No. casos	No. casos	No. casos
Frote Perif.	4	34	—
Médula Osea	—	20	18
TOTAL	4	54	18

En este cuadro se presentan los exámenes de Laboratorio presentando 34 pacientes anomalías en el frote periférico, lo que era de esperarse ya que la entidad que se investiga se caracteriza por la distorsión de los distintos componentes de la sangre.

### CUADRO NUMERO 5

Etiología de la Leucosis. Estudio de 38 pacientes adultos egresados del Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico de Leucosis durante el período de 1972 - 1976.

CAUSAS	No. de pacientes	o/o
Genética	5	11.10o/o
Infección	—	-----
Ambiente	—	-----
Radiación	2	4.44o/o

En este cuadro se presenta la etiología de la Leucemia, determinando que 11.10o/o fue por causa genética y/o hereditaria ya que se tomó en cuenta la historia y antecedentes familiares de los cuales 5 de los pacientes estudiados reportaron existencia de dicha enfermedad entre miembros de la familia. Además se reportaron 4.44o/o lo que equivale a 2 casos de pacientes que trabajan expuestos a radiación.

### CUADRO NUMERO 6

Días de Hospitalización por caso, y condición de egreso. Estudio de 38 pacientes adultos, egresados del Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico de Leucosis durante el período de 1972 - 1976.

Días de Hospitalización	No. Pacientes	o/o
0- 7	—	-----
8-15	—	-----
16-23	—	-----
24-31	1	2.22o/o
32-39	—	-----
40-47	5	11.10o/o
48-55	10	22.21o/o
56-63	20	44.42o/o
64- ---	2	4.44o/o

#### CONDICION DE EGRESO

Mejorado	15	33.31o/o
Igual	17	37.75o/o
Fallecido	6	13.32o/o

En este cuadro se presenta el conteo de días de Hospitalización y condición de egreso demostrando que el 44.42o/o de los pacientes permaneció en el Hospital de 56 a 63 días y nos parece razonable que esta patología se caracteriza por cuadros aparatosos que permiten el egreso del paciente tan fácilmente.

Respecto a la condición de egreso se puede observar que 33.31o/o egresó mejorado sintomatológicamente, en igual condición 37.75o/o, consideramos que esto es debido a que los familiares al observar mejoría en su paciente pedían su egreso. Fallecidos fueron 6 a los cuales no se les efectuó autopsia.

## CUADRO NUMERO 7 CUADRO NUMERO 7

Total de casos según raza. Estudio de 38 pacientes adultos egresados del Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico de Leucosis durante el período de 1972 - 1976.

RAZA	Número de Pacientes	o/o
Ladina	30	66.63o/o
Indígena	8	17.76o/o
TOTAL	38	84.39o/o

En este cuadro se presenta la raza de cada paciente, pudiendo observar que la raza ladina es la más afectada con un 66.63o/o y consideramos que es debido a que al paciente indígena le es muy difícil trasladarse a los Hospitales para solicitar atención médica.

## CONCLUSIONES

- El grupo etéreo más afectado fue el comprendido entre los 40 y 49 años con un porcentaje de 24.43o/o, aumentando éste conforme aumenta la edad, declinado en la ancianidad.
- La entidad patológica se presentó más en el sexo femenino en porcentaje de 55.52o/o.
- La raza ladina fue la más afectada en un 66.63o/o, posiblemente de deba a que el indígena por su situación socioeconómica y cultural no tiene costumbre de consultar los servicios de salud.
- \* - De los signos y síntomas, los secundarios a la anemia fueron los más referidos, en un 84.44o/o.
- \* - En general los signos y síntomas más comunes fueron: Fatiga, Palidez, Anorexia, Hemorragias de distintas índole, Cefalea y Esplenomegalia.
- El tiempo más frecuente de evolución de la enfermedad referido al momento de ingreso fue de 1 mes 15 días a 2 meses.
- El Mayor promedio de días de hospitalización fue de 56 a 63 días.
- A todos los pacientes de ingreso, les fueron efectuados los exámenes básicos de laboratorio.
- El Frote Periférico fue reportado anormal en un 75.51o/o en los pacientes a quienes se les efectuó dicho examen.
- La etiología de la Leucosis fue: Hereditaria 11.10o/o, por exposición a la radiación en un 4.44o/o.

El 37.75o/o de los pacientes egresó en iguales condiciones que a su ingreso.

El 33.31o/o de los pacientes egresó levemente mejorado a su condición de ingreso.

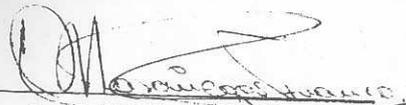
A los pacientes fallecidos no se les efectuó autopsia.

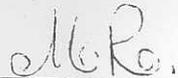
## RECOMENDACIONES

- Por la importancia que representa el archivar los casos para futuros estudios, y comparaciones; tener cuidado estricto con el archivo y con los laboratorios del mismo.
- Conocer la importancia de los síntomas, signos, cuadro clínico y fisiopatología, obteniendo así un diagnóstico precoz y acertado en beneficio del paciente.
- Por constituir el frote periférico un indicativo veraz del estado del paciente, ponerlo en práctica más frecuentemente pasando a constituir un laboratorio de rutina.
- Alentar al estudiante y médico en funciones a valorar la historia regerida por el paciente y a saber guiar la misma hacia un diagnóstico preciso.

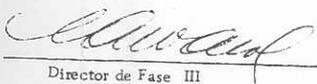
## BIBLIOGRAFIA

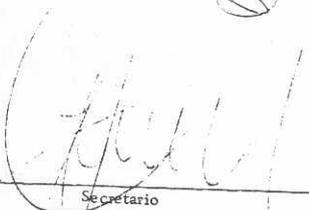
- .- Boggs, D.r., Wintrobe M.M. y Cartwrite G.G.. *The Acute Leukemias, Medicine*, 41: 163, 1972.
- .- Hart A. Wintrobe M.M. Cartwrite G.E. *The Clinical Manegement Of Leukemia. AM Med*, 28:177, 1960.
- .- Leavell B. S. y Thorup C. A. *Fundaments Of Clinical Hematology*, WB Saunders, 2a. Ed. 1976.
- .- Scott R. B. *Leukemia Lancet*. 1: 1053, 1162. 1975.
- .- Wintrobe M.M. *Clinical Hematology*. 7a. Ed. Filadelfia, Lea & Fabiger, 1974.
- .- Bodey G.P. Et Al., *Chematherapy Of Acute Leukemia, Arch. Med. Intern.* 1974.
- .- Clarkson Bayard D. et al., *Treatment Of Acute Leukemia In Adults*, Vol. 36. August., 1975.
- .- Cecil-Loeb, *Medicina Interna*, 14a. Ed. ed. Interamericana, México, 1977.
- .- Stanley L. Dr. Robbins, *Patología Estructural y Funcional*, 1a. Ed. ed. Interamericana, México, 1975.
- .- Ciba-Geigy S. A., *Tablas Cientificas*. 6a. Ed. Basilea, Suiza, 1977. 1977.

Br.   
Carmen Leticia Mazariegos Franco

Dr.   
Asesor.  
César Rolando Meneses G.

Dr.   
Revisor.  
Edgar Hidalgo Hernández

Dr.   
Director de Fase III  
Carlos Waldheim C.

Dr.   
Secretario  
Dr. Raúl A. Castillo R.

Vo. Bo.  
Dr.   
Decano.  
Dr. Rolando Castillo M.