

La leucemia aguda en el hospital provincial docente de Santiago de Cuba

Por 18s Dres.:

LILLIAM CORDIES JACKSON,* EDUARDO PAZ PRESILLA,**
JORGE LOSADA GÓMEZ***

Cordifó Jackson, L. et al. *La leucemia aguda en el hospital provincial docente de Santiago de Cuba*. Rev. Cub. Med. 13:2, 1974.

Se analizan 54 casos de leucemia aguda, recogidos durante un período de 5 años en el hospital provincial docente de Santiago de Cuba. Se Encontraron diferentes tipos de leucemia, cuyos cuadros clinico hematológicos **que** ofrecieron diferencias significativas entre las distintas variedades morfológicas, excepto la cloroleucemia que mostró exoftalmia. Se destaca que' la presencia de esplenomegalia masiva resultó un hecho relativamente frecuente, así como que las causas principales de muerte fueron las infecciones pulmonares y las complicaciones liemorragíparas. La sobrevivencia de estos enfermos fue de' dos meses de promedio para la serie completa, donde la leucemia de células indiferenciadas mostró la cifra más aterradora: 26 días. Se informa que el tratamiento en todos los casos, se hizo a base de medidas de sostén, antibióticos, 6 mercapíopurina y prednisona. En cinco casos, además, se usó methotrexate; en uno vincristina y en otro ciclofosfamida Se concluye que los modernos métodos terapéuticos, quimioterápicos e inmunoterápicos, han mejorado considerablemente la sobrevivencia de estos enfermos, así como que la inmunología parece señalar el camino a seguir en la solución definitiva de esta terrible enfermedad.

INTRODUCCION

Durante nuestro tiempo de trabajo en el hospital provincial docente de Santiago de Cuba, hemos podido observar una serie de enfermos de leucemia aguda, que siempre han planteado un problema diagnóstico y/o terapéutico, lo cual nos lia motivado a realizar una revisión de los casos vistos en este centro en el período de tiempo comprendido entre los años 1965-1970, ambos

inclusive, debidamente comprobados desde el punto de vista clinicohematológico y anatomohistológico.

Se define la leucemia aguda como una enfermedad proliferativa de tipo neoplástico, de la serie blanca medular o extramedular, proceso de etiología desconocida e irreversible que adquiere carácter de peculiaridad, por los rasgos de atipia neoplástica de los leucocitos.

Las nuevas drogas y métodos terapéuticos han logrado prolongar la vida de estos enfermos, por lo que el concepto de leucemia aguda ha tenido que restringirse para la enfermedad caracterizada por un tipo de célula predominante, inmadura, parecida a la célula ldástica o troncular normal.¹⁶

* Residente de 1er. año de medicina interna, hospital provincial de Oriente, Santiago, de Cuba.

** Especialista del servicio de medicina interna, hospital provincial de Oriente, Santiago de Cuba.

Especialista de 1er. grado en hematología.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron las historias clínicas codificadas de leucemia aguda en el período comprendido entre el 1ro. de enero de 1965, al 31 de diciembre de 1970. Se escogieron aquellas historias en que el diagnóstico de leucemia aguda no dejaba lugar a dudas por estudio hematológico y/o anatomohistológico. Se excluyeron las leucemias crónicas agudizadas, los casos de policitemia vera, que evolucionaron hacia la leucemia aguda, y la sarcoleucemia.

El número de historias clínicas fue de 54.

Investigamos especialmente los siguientes tópicos:

- 1) Edad, sexo y raza.
- 2) Síntomas más frecuentes.
- 3) Signos físicos presentes.
- 4) Valores hematológicos.
- 5) Variedad de leucemia por datos del medulograma.
- 6) Complicaciones y causa de muerte.
- 7) Supervivencia (entendiendo como tal, el tiempo que medió entre el diagnóstico y la muerte del paciente! .

RESULTADOS Y COMENTARIOS *Edad,*

sexo y raza (Cuadro I)

La edad promedio de nuestros casos fue de 43 años, con las edades límites entre 15 y 82 años, respectivamente.

Siendo el nuestro un hospital de adultos, se hace necesario subrayar que, de nuestros casos, 36 tenían menos de 50 años.

En cuanto al sexo, predominó el masculino, de acuerdo con las estadísticas mundiales.

La raza de nuestros pacientes, dato que se recogió solamente en 50 de nuestros casos, arroja un predominio de la

raza negra y mestiza, acorde a la composición étnica de nuestra provincia (Oriente Sur).

CUADRO I

EDAD, SEXO Y RAZA			
Edad	Más joven	15	años
	Más viejo	82	años
	Promedio	43	años
Sexo	Masculino	23	casos
	Femenino	21	casos
Raza	Mestiza	23	casos
	Blanca	16	casos
	Negra	11	casos

Síntomas (Cuadro II)

La sintomatología registrada fue del todo general e inespecífica.

La presencia de fiebre en el 82% de nuestros enfermos, así como de anorexia y dolores óseos, a la par que la astenia, están de acuerdo con lo reportado.

Es de señalar el comienzo de los síntomas en dos de nuestros pacientes con dificultad para la marcha, como expresión de una paraparesia. Desafortunadamente, no tenemos el estudio necrópsico de ellos.

En nuestra casuística, tres de los pacientes acudieron al médico por sangra- miento gingival, después de exodoncia; otro nos fue remitido por un estomatólogo al encontrarle lesiones gingivales infiltrativas.

Pedro Pons y otros autores europeos, han denominado síndrome preleucémico

a una serie de manifestaciones que aparecen antes de la eclosión del verdadero cuadro leucémico. Las mismas se encuentran dadas por astenia, palidez cutánea, y anemia refractaria de etiopatogenia no precisada. En ocasiones, estos síntomas pasan inadvertidos para el enfermo, el cual acude al médico cuando aparece fiebre, dolores óseos, adeiropatías, púrpura, hepatoesplenomegalia y ulceraciones mucosas.

No se registró ningún síndrome preleucémico en los casos estudiados por nosotros.

CUADRO II
SINTOMAS MAS FRECUENTES EN LOS
54 CASOS

Síntomas	No. dt' casos	%
Fiebre	44 casos	82,7%
Astenia	39 „	34,2%
Anorexia	18 „	33,0%
Dolores óseos	4 „	14,0%
Dolor epigastrio	6 „	11,0%
Pérdida de peso	5 „	9,2%
Cefalea	4 „	8,2%
Vómitos	3 „	6,0%
Dificultad a la marcha	2 „	4,0%
Prurito	1 „	2,0%
Lipotimia	1 „	2,0%
Diarreas	1 „	2,0%

Signos físicos (Cuadro III)

Acorde con la experiencia médica mundial, la signología clínica de nuestros pacientes ha sido la esperada.

CUADRO III

SIGNOS CLINICOS DE LOS 54 CASOS		
Signos	No. de casos	%
Palidez cutánea	35 casos	65,0%
Adenopatías	28 „	52,0%
Ecplenomegalia	25 „	46,0%
Púrpura	20 „	37,0%
Hepatomegalia	17 „	30,0%
Sangramiento	14 „	26,0%
Ictericia	6 „	11,0%
Paraplejía	2 „	4,0%
Ulceras mucosas	1 „	2,0%
Exoftalmia bilateral	1 „	2,0%
Utero grávido	1 „	2,0%
Hemiplejía	1 „	2,0%

Cabe señalar la presencia de ictericia en seis casos. En tres de ellos, el estudio post-mortem demostró infiltración leucémica del hígado. La cifra de bilirrubina osciló entre 2 y 5 mg. Uno de nuestros pacientes sicklémicos no tuvo ictericia.

Nuestro caso con exoftalmia correspondió a una cloroleucemia en una paciente de 16 años, variedad rara en esta edad.

Hacemos notar en nuestra casuística, la alta incidencia clínica (46%) de esplenomegalia; siete de las cuales fueron masivas (rebasaba la línea umbilical).

Las manifestaciones purpuricohemorrágicas forman parte del cuadro clínico de cualquier variedad de leucemia aguda. Se ha demostrado que la diátesis hemorrágica de estos casos es causada por trombocitopenia, alteraciones cualitativas de las plaquetas, déficit de los factores de la coagulación, cuagulopatía de consumo, fibrinólisis y lesión del endotelio vascular; factores que actúan individualmente o combinados. Recientemente se describe un caso¹⁰ de leucemia mieloblástica aguda con marcada tendencia hemorrágica, en que pudo demostrarse un anticoagulante circulante, de origen leucocitario. Cuando a consecuencia del tratamiento se alcanzaron conteos leucopénicos, el anticoagulante descendió marcadamente; por el contrario cuando tuvo lugar la recaída, la actividad anticoagulante subió extraordinariamente.

Nuestro único caso de leucemia promielocítica aguda, fue en un paciente de 43 años de edad el cual presentó un cuadro agudo con un síndrome purpuricoequimótico y fiebre. Evolucionó en la sala durante 12 días sin mejoría clínica; fue tratado con metbotrexate, prednisona y sangre fresca.

Por la importancia del síndrome hemorrágico y la variedad celular de su leucemia, se sospechó una coagulopatía de consumo con fibrinólisis asociada, no pudiendo demostrarse. No obstante, al tratamiento se añadió heparina; pero el paciente falleció, sin que pudiera realizarse necropsia.

Las manifestaciones neurológicas de nuestros pacientes se limitaron a tres casos de paraplejía, dos casos con hemorragia cerebral y un caso con hemorragia subaracnoidea. Del único que tene

mos estudio neuropático es el de una hemorragia cerebromeningea, cuadro clínico con el que ingresó el enfermo. Los síndromes neurológicos que aparecen en el curso de una leucemia aguda, pueden deberse a dos mecanismos etiopatogénicos distintos:

- 1) Infiltración leucémica del tejido nervioso.
- 2) Alteraciones de orden vascular.

Excepcionalmente se ha descrito mielosis funicular perniciosiforme. Los síndromes neurológicos¹⁸ de causa cerebral son muy frecuentes y pueden expresarse por convulsiones jacksonianas, hemiplejía, síndromes cerebrales, etc.

Cuando la lesión asienta a nivel de la médula, su traducción clínica es una paraplejía. El L.C.R. puede mostrar un síndrome de Froin.

El sistema nervioso periférico puede expresarse clínicamente en forma de mononeuritis (neuralgia ciática, parálisis facial periférica, síntomas dependientes del VIII par, etc.). A veces aparece un herpes zoster.

Otra manifestación neurológica de la leucemia, la afectación meníngea, adquiere cada vez mayor importancia¹⁸. Su clínica es la de un aumento crónico de la presión del L.C.R., y es consecuencia de la infiltración celular leucémica de los espacios perivaseculares y subaracnoides. Se presenta igual en pacientes con enfermedad activa, como en los que tienen su enfermedad leucémica controlada por la quimioterapia. En el L.C.R. existe pleocitosis, y a menudo pueden reconocerse células leucémicas.

Esta entidad, en presencia de un adecuado control quimioterápico, señala la relativa exclusión de los fármacos del L.C.R. por la barrera hematoencefálica. Aun siendo un síndrome clínico casi exclusivo de la infancia, no resulta sorprendente que no hallamos registrado ninguno en nuestra casuística.

Las adenopatías de nuestros pacientes fueron en general] diseminadas, y no ofrecían ninguna característica notable en su tamaño, consistencia, sensibilidad, etc.

Las manifestaciones cutáneas de nuestros pacientes se limitaron exclusivamente a las purpúricas.

Las mucosas presentan poca expresión clínica.

Un caso de leucosis mieloblástica aguda en los días finales, aquejó dolor retroesternal mantenido. En la necropsia

se encontró una pericarditis leucémica con hemopericardio de poco valor.

Otro caso del cual no tenemos estudio necrópsico, desarrolló un cuadro clínico de dolor retroesternal mantenido, exacerbado con los movimientos inspiratorios y manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva, que sólo cedió con la ciclofosfamida. Se sospechó también que presentara una pericarditis leucémica.

Valores hematológicos (Cuadro IV)

CUADRO IV

VALORES HEMATOLOGICOS

	Cifra máxima	Cifra mínima	Promedio
Hemoglobina	13,9	2,69 g %	4,49 g%
Leucocitos	181,000	550	51,796
Plaquetas	150,000 X mm ³	6,000 X mm ³	57,065 X mm ³

Se destaca en este aspecto, el caso de leucemia indiferenciada con 13 g de Hb al momento de su ingreso, con un cuadro clínico en el cual sobresalieron manifestaciones purpúricas, adenopatías, fiebre y esplenomegalia. Este paciente falleció en un cuadro de hemorragia cerebral.

En general, todos nuestros casos tuvieron plaquetopenia y hubo un notable predominio de las formas leucémicas, en relación a las aleucémicas (26 casos leucémicos, 5 aleucémicos y 12 subleucémicos).

En todos nuestros casos pudo observarse, en la sangre periférica, la presencia de células "blásticas", aunque con frecuencia no fue posible la identificación de la variedad presente.

Se vieron plaquetas morfológicamente alteradas' en reiteradas ocasiones en la lámina periférica.

No se pudo hallar dato hematológico diferencial, relacionado con la variedad de leucemia aguda.

Variedad de leucemia (Cuadro V)

CUADRO V

VARIEDAD HEMATOLOGICA DE LOS 54 CASOS

Variedad Hematológica	No. de casos	%
Mieloblástica	33 casos	61,1%
Cel. indiferenciada	10 „	18,5%
Linfoblástica	9 „	16,6%
Cloroleucemia	1 „	2 %
Promielocítica	1 „	2 %

Según sea su origen y variedad morfológica celular, en distinguen dos grandes grupos:

- a) Linfoblástica.
- b) Mieloides. Dentro de estas últimas podemos distinguir, además: Mieloblástica
 - Leucemia eosinofílica
 - Premielocítica Leucemia basófila
 - Mielocítica Cloroleucemia

En nuestra casuística merece destacarse, que el 16% de nuestros enfermos (9 casos) pertenecieron a la variedad linfoblástica. Siete de ellos presentaron esplenomegalia, una de las cuales resultó masiva.

La edad promedio de nuestros casos de leucosis linfoblástica fue de 41 años; todos los enfermos, excepto uno, fueron mayores de 20 años, y tres sobrepasaban los 50 años.

La variedad de leucemia aguda más numerosa en nuestra serie, fue la mieloblástica. La edad promedio de estos enfermos fue de 43 años, y hubo tres pacientes de 80 años o más.

Nuestros casos de cloroleucemia y leucemia premielocítica, a los que ya liemos hecho menciói, son de origen celular similar.

No encontramos ningún caso catalogado como leucemia monocítica, que se reporta como relativamente frecuente en la literatura médica mundial.

Recogimos 10 casos de leucemia a células indiferenciadas; la edad promedio de ellos fue de 41 años, y en cuatro resultó superior a 50 años. El análisis de las H.C. de nuestros pacientes no iros permitió encontrar ningún dato característico de esta leucemia, como no fuese su extraordinaria agresividad.

No pudimos realizar estudio histoquímico en ninguno de estos casos, por lo que el diagnóstico fue exclusivamente

morfológico. Con la reacción de la proxidasa, el sudan negro B, la tinción de la fosfatasa alcalina y la reacción del ácido peryódico de Schiff (PAS), es posible realizar un mejor diagnóstico de la variedad de leucemia aguda, pues con criterio morfológico a un liematólogo experimentado puede hacerse difícil el distinguir los diversos tipos de leucemia²³.

Con relación a las dificultades diagnósticas de una leucemia aguda, se reportan recientemente¹¹ dos casos de anemia megaloblástica durante el embarazo, que simularon una leucemia mieloblástica aguda, cuyo diagnóstico fue hecho por la clínica y el medulograma. Las alteraciones morfológicas observadas en la médula, se supone sean debidas a la concomitante deficiencia de hierro. Los autores sugieren que en casos similares se haga una prueba terapéutica con ácido fólico y Vit. B12, durante 48 horas y se repita el medulograma; pues en este caso la respuesta medular generalmente aclara el diagnóstico. Los dos casos reportados cursaron con pancitopenia periférica, lo que constituye un elemento de sospecha.

Complicaciones y causa de muerte (Cuadro VI)

Los gastos de la reserva del organismo, a cualquier nivel, son frecuentes y deterioran rápidamente al enfermo. En el curso de la enfermedad aparecen, además, las infecciones intercurrentes, complicación temida y al mismo tiempo esperada en un paciente con un sistema leucocitario deficiente. De un estudio de 78 casos de leucemia aguda²², se comprobó una infección como causa de muerte en el 50% de ellos. Las infecciones encontradas con mayor frecuencia resultaron ser respiratorias, dérmicas (piodermatitis, infección de vesículas de herpes zoster); otras menos comunes

CUADRO VI
COMPLICACIONES

Complicaciones	No. de casos	%
Bronconeumonía	23 casos	42%
Infecciosas Pielonefritis	3 „	6%
Enterocolitis	2 „	4%
Sepsis puerperal	1 „	2%
Hemorragia gastrointestinal	11 ”	20,8%
Infarto pulmonar	3 „	6%
No infecciosas Hemorragia sub-aracnoidea	1 „	2%
Hemorragia cerebral	1 „	2%
Paraplejía	1 „	2%

fueron faringitis, infecciones del tracto urinario y pericarditis.

Los esferoides y los citostáticos, al propio tiempo que la terapéutica con antibióticos en estos pacientes minusvalentes, favorecen el desarrollo de infecciones micóticas que deben tomarse en cuenta.

Los hongos patógenos, la monilia y el *Aspergillus*²³ son los agentes que más frecuentemente complican la enfermedad. Es bueno señalar que el diagnóstico de la moniliasis resulta extraordinariamente difícil. De una serie de 23 casos,^{11*} solamente se hizo diagnóstico en 4. El título de anticuerpos aglutinantes a la *Candida albicans*, aumentó significativamente en 14, mientras que los anticuerpos precipitantes sólo aumentaron en 4 casos. Las conclusiones que se derivan son obvias.

El análisis de nuestros casos (Cuadro VI) nos permite comprobar la incidencia de infecciones como causa directa de la muerte. Entre estas se destacan las respiratorias con un 42%; episodio bronconeumónico terminal de tantos enfermos. Ninguno tuvo infección pleural; uno de los casos con pielonefritis mostró múltiples abscesos en ambos riñones.

En una paciente que nos fue remitida de un hospital de la periferia con una leucemia aguda, que hizo eclosión durante el último mes de embarazo, en el puerperio inmediato desarrolló una sepsis puerperal.

Las complicaciones no infecciosas, causa de muerte de nuestros casos, resultaron fundamentalmente hemorrágicas.

De éstos, las principales fueron las hemorragias digestivas (hematemesis, melena, enterorragia).

El estudio necrópico de tres casos mostró infartos pulmonares.

Sobrevivencia (Cuadro V I I)

CUADRO V I I
SOBREVIVENCIA

Mieloblástica	61 días
In diferenciada	26 días
Linfohlástica	98 días
Promedio	62 días
Más larga sobrevivencia	460 días
Más corta sobrevivencia	1 días

Los medicamentos modernos y métodos de tratamiento, han permitido prolongar la vida de estos enfermos. La remisión se alcanza hasta el 90% de todos los casos, no tratados previamente, de leucemia linfohlástica aguda, especialmente en niños. Sin embargo, esta remisión resulta limitada porque las células leucémicas desarrollan resistencia aun a las drogas más potentes.

Uno de los datos más sobresalientes y alentadores de esta etapa de la historia de la enfermedad, es el aumento de la sobrevivencia. Para la leucemia linfohlástica aguda, desde 1947, época en que se introdujo la quimioterapia antileucémica, la sobrevivencia media de los enfermos ha variado de 4 a 12 meses²³.

Para la leucemia mieloblástica, en cambio, las cifras no son tan halagüeñas pues solamente su variación ha sido de 2 a 5 meses²³. A este respecto, autores del prestigio de *Crosby* han expresado la opinión de que en ciertas variedades de leucemia mieloblástica agu-

da, no debe emplearse la terapéutica antileucémica. Estas variedades serían leucemia monocítica, premielocítica, mieloblástica con megaloblastosis, leucemia latente, y la que se presenta en enfermos mayores de 50 años.

Sin embargo, *Boggs* y *H introbs'* demuestran que la respuesta de la leucemia mieloblástica aguda a la 6 mercaptopurina es independiente de la variedad celular predominante; asimismo, encuentran que la respuesta en los hombres resulta superior a la de las mujeres. También señalan que los enfermos mayores de 60 años responden peor que los más jóvenes; y aquellos cuyo conteo celular leucocitario es superior a 100 000, tiene peor pronóstico que los leucopénicos. Sus estudios sobre 146 enfermos con leucemia mieloblástica aguda concluyen que uno de cada cuatro enfermos responde a la terapéutica.

La discutida leucemia eosinofílica², independiente de la madurez del tipo celular presente, tiene una sobrevivencia menor de 1 año.

Las leucemias agudas con células indiferenciadas son las que peor pronóstico comportan, por su poca respuesta al tratamiento.

El tratamiento de estos pacientes debe contemplar el uso frecuente de transfusiones de sangre, lo cual permitirá combatir la anemia, reponer las plaquetas en déficit y mejorar el estado del mismo. Los concentrados de plaquetas deben utilizarse en cantidad y frecuencia suficientes para mantener el nivel de plaquetas dentro de los límites necesarios para combatir la diátesis hemorrágica.

La importancia de las infecciones debe subrayarse una vez más, debiéndose de identificar el germen para el uso del antibiótico preciso.

Los esteroides constituyen un medicamento de amplio uso en el tratamiento

de las leucosis agudas. Se utilizan a dosis elevadas, y en general encuentran indicación en las leucemias linfoblásticas y en las trombocitopenias severas.

Existe reserva en relación al uso de los esferoides en el tratamiento de las leucemias mieloblásticas, ya que casi ninguno de estos pacientes responde a esta terapéutica sola, y algunos casos aceleran a veces su evolución²³. En cambio, en las leucemias linfoblásticas, constituyen uno de los medicamentos de elección en la inducción de la remisión del proceso¹⁸.

Los quimioterápicos antileucémicos más utilizados en la actualidad son: 6 mercaptopurina, methotrexato, vincristina, rubidomicina y ciclofosfamida.

En la actualidad existen, básicamente, dos formas de tratamiento:

- 1) La que utiliza altas dosis de citostáticos de manera intermitente o combinaciones de drogas dadas simultáneamente; 2) la terapia cíclica que consiste en la continuada y consecutiva administración de una serie de drogas antileucémicas en ciclos de limitada duración.

El objetivo es administrar cada droga durante algunas semanas (generalmente no más de seis), discontinuarla antes de que aparezca resistencia, y reemplazarla con otra; y así sucesivamente mientras las condiciones del enfermo lo permitan. Los estudios realizados en Australia, en 1968, no han mostrado superioridad de un método sobre otro¹.

La meta de todo tratamiento antileucémico es inducir una remisión total, entendiéndose por tal no sólo la regresión de todos los síntomas y signos clínicos del enfermo, sino además la desaparición de las células leucémicas de la sangre periférica; y que el porcentaje de éstas en el medulograma, tomado de

seis lugares distintos, sea menor a un 5%¹³.

Las drogas usadas en el método cíclico son:

Vincristina

Amethoperina (Metbotrexate)

Mercaptopurina

Prednisona.

El otro método utiliza combinaciones de drogas para la inducción, y una vez conseguida ésta, emplea otra droga distinta como "mantenimiento" de la remisión.

Las combinaciones de drogas más usadas son:

Vincristina - prednisona Prednisona -

mercaptopurina Metbotrexate -

mercaptopurina Vincristina - metbotrexate

- mercaptopurina - prednisona.

Las drogas más efectivas para el mantenimiento de la remisión han resultado: 6

Mercaptopurina Metbotrexate

Metbotrexate - 6 Mercaptopurina y methotrexate, alternando con 6 mercaptopurina.¹⁶

La rubidomicina es un nuevo quimioterápico que está siendo ensayado en el tratamiento de todas las variedades de leucemia aguda. Todos los autores^{28,14} reportan magníficos resultados en los tratamientos de inducción en los casos de leucemia linfoblástica. En relación a la leucemia mieloblástica^{15,4} se reporta hasta un 54% de remisión, cifra no alcanzada anteriormente con ningún medicamento o combinación de ellos.

Sin embargo, tiene marcada toxicidad medular y miocárdica, por lo que debe limitarse su uso a tratamiento inductivo.

De todas maneras, aún no se ha definido exactamente sus ventajas y desventajas.⁸

Otros ensayos terapéuticos han sido los injertos medulares previa radiación masiva, sin que se recojan resultados alentadores; y la inmunoterapia pasiva y activa (específica e inespecífica).³

Este último proceder se fundamenta en la premisa de que la célula leucémica tiene antigenicidad específica, y por lo tanto, sería capaz de provocar el desarrollo de anticuerpos, que ya han sido demostrados por técnicas de aglutinación, de precipitación, consumo de antiglohulina, e inmunofluorescencia.

La longitud de la masa antigénica tumoral podría absorberse todos los anticuerpos producidos y, por tanto, paralizar la reacción defensiva.²¹ Si se consigue reducir el número de células leucémicas (quimioterapia) y activar la producción de anticuerpos con antígenos específicos (inmunoterapia activa: células leucémicas tomadas de un Pool de blastos, pretratados con formol o irradiados in vitro) o antígeno inespecífico (B.C.G.), la reacción defensiva pudiera ser eficaz y destruir, o al menos contener, la proliferación leucémica.

Los trabajos de *Mnthé* a este respecto resultan muy alentadores.¹³

En nuestra casuística, el tiempo de vida promedio fue de 63 días, dato que corrobora una vez más la extraordinaria agresividad de esta enfermedad, y que contrasta con lo reportado modernamente en la literatura médica.

El caso de más larga sobrevivencia de nuestra serie vivió 460 días; durante su enfermedad tuvo tres brotes, de los cuales se controlaron los dos primeros con 6 Mercaptopurina y prednisona, no así el último, que lo condujo a la muerte.

Analizando los casos de leucemia indiliferenciada, comprobamos la extraordinaria gravedad de este tipo de leucemia. La edad promedio de nuestros pacientes fue de 41 años, y solamente en

4 de ellos fue superior a los 50 años. Casi todos nuestros enfermos fallecieron en los primeros días; pero hubo dos que alcanzaron 2 y 4 meses de vida, respectivamente.

El tratamiento de nuestros casos de leucemia a células indiferenciadas, en los que pudo practicarse, fue a base de 6 Mercaptopurina, prednisona, transfusiones de sangre y antibióticos. En uno de ellos, además, se usó methotrexate. Sus resultados, como se deriva de lo que liemos referido, son desalentadores.

La sobrevivencia promedio en los casos de la variedad linfoblástica aguda, fue de tres meses solamente.

En todos nuestros enfermos se usó 6 Mercaptopurina y prednisona, y en uno de ellos, además, methotrexate. Tres enfermos respondieron bien a la terapéutica, y el fallecimiento ocurrió a los 4, 6 y 10 meses. En el resto, la respuesta fue muy pobre, por lo que la remisión resultó incompleta y la recidiva pronta.

En lo que se refiere a la variedad mieloblástica, recogimos una sobrevivencia promedio de dos meses. La edad media de nuestros casos fue de 44 años; 12 enfermos tenían más de 50 años y tres de ellos, más de 80. El tratamiento fue a base de 6 mercaptopurina y prednisona, en todos los casos; en tres de ellos, además, methotrexate, y en uno vincristina.

Existe un factor que queremos considerar aquí, y que se deriva de las reacciones que se producen en los familiares de un paciente leucémico, el médico que lo asiste, y sus relaciones entre sí.

Los familiares de un enfermo con leucemia sufren lo que es llamado el Síndrome de la Reacción de Aflicción, compuesto por malestar somático, sentimiento de culpa y la pérdida de los patrones previos de conducta; reacciones hostiles, actividades desordenadas contradicto-

rias, irritabilidad y depresión; síndrome que se ve matizado por la edad y relaciones previas de los familiares con el paciente.

El médico, y en general todo el personal hospitalario que tienen que ver con el enfermo, presenta sus propios problemas en arrostrar la muerte inminente del mismo, por lo general se disgusta y frecuentemente padece sentimiento de culpa en relación al fallo de la terapéutica; simultáneamente está atormentado por sus propios temores y ansiedades acerca de la muerte, sintiéndose inadecuado para soportar al moribundo y a sus pacientes. Enfrentado a estos conflictos, el médico rehuye al paciente o a su familia, y quiere acallar (inconscientemente) sus autorreproches, presentándose con una máscara de impaciencia, preocupación y formalidad. Así, cuando más se le necesita, el profesional asume un papel neutral o negativo en el contacto con la familia del moribundo.

Como solución a este conflicto, se sugiere la discusión con los familiares de todos los aspectos diagnósticos y terapéuticos con respecto a la enfermedad, con franqueza y honestidad, evacuando todas las dudas e inquietudes que se plantean.

El médico, cuando comprende a los familiares y está preparado para responder a sus necesidades, se convierte en una fuente inapreciable de ayuda, en vez de aprisionarse en una red de hostilidad y recriminación.

¿Quién, sin embargo, ayuda al médico? Conversar con sus compañeros acerca de sus emociones y reacciones ante el trabajo, resulta útil y necesario; así, el profesional se facilita la comprensión del enfermo moribundo y su familia.

En el transcurso de nuestra revisión, no realizamos ninguna encuesta ecoló

gica; de todos modos, entendemos que no estaría completo este trabajo si no repasáramos someramente los factores que' actualmente se invocan como responsables de esta enfermedad.

Uno de ellos son las radiaciones. Se observó que cuando se comenzaron a utilizar en clínica los rayos Roentgen, un porcentaje alarmante de radiólogos y técnicos relacionados con los mismos, desarrollaron la enfermedad; asimismo, se ha comprobado mayor incidencia de la enfermedad en niños sometidos a radiaciones, sobre todo tónicas, y en niños cuyas madres recibieron radiaciones durante el embarazo.

Autores ingleses han comprobado mayor porcentaje de leucemia en pacientes que fueron sometidos a tratamiento radioterápico, por espondilitis anquilopoyética.

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin⁷ son tratados modernamente con dosis masivas de radiaciones, y se ha visto, a su vez, una mayor incidencia de leucemia en los enfermos así tratados. El porcentaje de sobrevivencia en la enfermedad de Hodgkin ha aumentado sustancialmente. Parece haberse demostrado que la incidencia de leucemia está directamente relacionada con la dosis de radiación. Además, se requiere un período de latencia variable entre pocos meses y varios años, entre la exposición a las radiaciones y la aparición de la leucemia. Ambos factores, sobrevivencia y radiación masiva, parecen conjugarse para producir la leucemia.

Los estudios de los japoneses en Hiroshima y Nagasaki, demostraron que los que sufrieron los efectos de la bomba atómica han desarrollado en esta posguerra una morbilidad leucémica, quince veces mayor que la de las poblaciones no afectadas.

Desde que se utiliza el P₃₂ en el tratamiento de la polisitemia vera se ha

observado una mayor incidencia de leucemia mieloblástica aguda, en estos enfermos; sin embargo, *Laureas*² estima que esto se debe a una mayor sobrevivencia y no a la utilización de productos radiactivos.

Entre los factores químicos que pueden estar en relación con la producción de la enfermedad, merecen citarse el Benzol y la mostaza nitrogenada. Se balda también del efecto que tienen sobre la serie blanca algunas hormonas sexuales.

Algunos autores²¹ han citado la posibilidad de un factor hereditario, es decir, una predisposición endógena heredada que le ocasiona a ciertas familias una especial tendencia a ser afectadas y morir de leucemia.

Los niños mongólicos presentan una incidencia leucémica de 20 a 50 veces mayor que los niños normales.²¹

Las leucemias, en sujetos con malformaciones coirgénitas, es un **hecho** cada vez más descrito (agammaglobulinemia congénita, ataxia-tolangiectasia, anomalía de Chediak, enfermedad de Albright, Fanconio, etc.²¹

Recientemente se realizó un estudio¹¹ sobre una familia en la que varios de sus miembros fueron afectados por una leucemia linfocítica crónica. Los autores concluyen expresando que existe un mecanismo genéricamente controlado en agregados familiares de enfermos con leucemia.

Por todo lo anterior, el factor genético en la etiopatogenia de la leucemia queda suficientemente representado.

Estudios recientes parecen demostrar la etiología viral del tumor de Burkitt (neoplasia del sistema hematopoyético muy frecuente en determinadas regiones de Africa); es considerado el equivalente de la leucemia aguda en los niños de esas regiones. *Mathé y colaboradores*, en sus estudios de microscopía electrónica han observado en las células de pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda, partículas similares a virus, semejantes a las encontradas en las células de ratas murinas, afectadas de esta enfermedad de etiología viral demostrada.¹³

Para concluir consideramos conveniente referir un hecho epidemiológico.

En la provincia de Quebec, Canadá, se investigaron los fallecidos por leucemia aguda, menores de 15 años, durante un período de 4 años, observándose que el número de no vacunados con BCG era el 50%.

El bacilo de Clmotte y Gouerin estimula los procesos inmunológicos y aumenta la actividad fagocitaria y la producción de anticuerpos. En los animales de experimentación se ha comprobado que las células inmunocompetentes, particularmente las reticuloendoteliales, eran tres veces más numerosas en los animales vacunados con BCG que en los controles, y el rechazo de "Tumores Virales" (Polioma Virus) mucho más rápido y eficaz. No se sabe si este mecanismo opera en el hombre, particularmente si la menor incidencia de leucemia en personas vacunadas con BCG es debida a estimulación inmunitaria inespecífica.

SUMMARY

Cordies Jackson, L. et al. *Acute leukemia at the Santiago de Cuba provincial teaching hospital*. Rev. Culi. Med. 13: 2. 1974.

Fifty four cases of acute leukemia, compiled during a 5-year period at the Santiago de Cuba provincial teaching hospital, are analyzed. Different types of leukemia. «Clinical picture, hematological pictures had no significant differences between their diverse morphological varieties except exophthalmos showed by chloroleukemia, were found. The presence of

massive splenomegaly, as well as liat pulmonary infecions and hemorrhagiparous compli- cations were the main cause ni death are outlined. These patie'nts had a mean survival rale of two months for the entire series, the undifferentia ed-cell leukemia showing the lowest figure: 26 days. All the case were treated with supportive care, antibiotics, 6 mt'rcap'.opurine and prednisone. In addition, five cass'ts were also treated wi:h methotrexate, one with vineris- tine, and another wi'h cyclophosphamide. It is conciued that modern therapeutic, chemioth ra- peutic and immunotherapeutic methods considerably improved these patient' survival rale, as well as that immunology seems to point out the way for the definite solution of this terrible disease.

RESUME

Cordies Jackson, L. et al. *La leucémie aigue a Fhópital provincial d'enseignement a Santiago de Cuba.* Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

A l hopital provincial d'enseignement á Santiago de Cuba, au cours de 5 années, on a ana- lysé 54 cas de leucémie, aigue. üans les différentes types de leucémie trouvées, les cadres clinique-hématologiques n'avaient pas de différences significatives parmi les diverses varié- téé morphologiques, sauf la chloreleucémie montrant exophthalmie La présence de splénomé- galie massive a été un fait tres fréquent; les causes principales de mort ont été les infec- tions pulmonaires et les complicaron hémorragipares. La survivence de ces malades fut de deux mois pour la serie complete; la leucémie á cellules indifférencées a atteint le chiffre le plus haut: 26 jours. Tous les malades furent traités avec d'antibiotiques, 6 mercaptopurine et prednisone. Dans 5 malades on a employé en plus, méthotrexate, dans autre, vincristine, et dans autre, cyclophosphamide. Les nouvelles méthodes thérapeutiques, chimiothérapiques, et immunothérapiques on amélioré considérablemc'nt la survivence de ces malades. Il parait que l immunologie indique le cht'min á suivre dans la solution définitive de cette maladie.

PESO,®

KopjmeC JtsaKCOH JL., H jip. OcTpan JieraeMira B jrqedHoñ npoBHHixifajn>HOM dojiBHHpe ropojia CaHTBnro ja Kyóa. Rev. Cub. Med. 13; 2, 1974.

UpoBOjuiTCR aHajiH3 54 cjiyHafcB ocTpoiS jieMKeMm 3a nepHOH 5 JieT B yne- dHofi npoBiiHUHajiBHOii dojiBHKme CaHTBflro jra Kyda. OdHapyseHH pa3jiira- Hue BHITBI jieiiKeMra, KJUiHimecKHe H reMaTOJionraeci<ne KapTiiHH KOTOPHX He noKa3HBajiH cymecTBesiHHx pa 3jyura Mescjiy pa3HHMn Mop\$ojionraecKHMH na3HOB HJTHOCTHMH, 3a HCKjnoHeHiieM xjiopojieüKeMra, B KOTopiii oTMera- JiacB 3K30\$TajIBMILH. IljojraepKiiBaeTCH, RTO Hajiürae MacCHBHOñ cmieHOME- rajira HEIUIOCB 0TH0cnTejiBH0 nacTHM \$aKTOM n Tarace, HTO rjaBHMMH npiraimaMH cMepTU dajui Jieroraue ra\$eKijra n ocjiOKHeHira, BH3HBaKmie reMopparra. üepestHBaeMocTB BTHX 00JBHHX cocTaBiua B cpejraeM jura Bceifpynnñ 2 Mecana, a rjie jie&ceMira Hejra\$\$epeHUHpoBaHHHX KJieTOK jjajia Handojiee cTpauiHne ra\$PH - 26 jraei. CoodmaeTCH, HTO BO Bcex cjiijraanx jieneHHe ocHOBHBajioCB Ha wepax nojmepHcaHra, aHTHOHOTraax, 6 wiepKanTonyprae u npejwraeHe. KpoMe Toro, B 5 cjiijraanx npimeirajioCB MeTpoTeiccaT, B OJIHOM - BHHKPHCTraa H B jiiropyM - raKJio\$oc\$aMH,n. 3a- KjiioHaeTCH, HTO cospeMeHHHe TepaneBTiraecKHe MeToj@ - mmí'/HOTepaneB- TiraecKiiie - H xiMHOTepaneBTHRecKHe - 3HaraTejiBHo yBejiiraiura nepeauma- MOCTB 3THX dojiBHHX H RTO OREBHjMo HMMyHOJiornH yica3HBaeT Heodxoim- MHH nyTB jura OKOHnaTejiBHorO pemehira npodjieM, BH3BaHHux STMH cTpaü- HHM 3adojieBa.HiiieM.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Australia Cáncer Soeiety's Childhood. Leu- kemia Study group. Lancet í, Pág. 313, febrero 17, 1968.
- 2.—Bembenisti D. S. Ul'mann. J. E. Eoslnoplii- lic Leukemia. Ann. Int. Med. 71: 4, 731- 746. octubre 1969.
- 3.—Binger C. M. Ablina D. R. y Col. Child- hood Leukemia: Emotional Impact on pa- tients and family. New Eng. J. Med. .280; 8, 414418 febrero 20, 1969.
1. *Boiron M., Jucquillatc, y col.* Daumorubi- cin in the Treatment of acute myelocytic Leukemia. Lancet 1: 7590, 330-333, febrero 15, 1969.
- 2.—*Boggs D.R. Wintrobe.* M.M., y cois. ¿Se debe tratar la leucemia granulocítica aguda? Arch. Inter. Med., 123 pág. 568, 1969.
- 3.—*Davignon, L. Lemonda P.* y col. BCG Vac- cination and Leukemia Phortality, Lancet 2: 7674, 638-639, septiembre 26, 1970.

7. —*Exdinli J.E. Sokal C.W.* y col. Myeloid Leukemia in Hodgkin Disease Chromosomal abnormalities *Ann Int. Med.* 1: 6, 1097-1104, diciembre 1969.
8. —*Editorial:* Clnmotherapeutic goals in Acute Leukemia. *New England. J. Med.* 230, 4, 216-217, enero 1969.
9. —*Fraumeni. J.F. Vogel C.L.*, y col. Familial chronic Lungccytic Leukemia. *Ann. Int. Med.* 71: 2, 279-284, agosto 1969.
10. —*Hnmpton J. W.* Leukocyte anticoagulant willi myelogemous Leukemia. *Amer. J. M d.* 48, p.p. 408411, marzo 1970.
11. —*Levine FU.* y col. Megaloblastic anemia of pregnancy Simulating acute Leukemia. *Ann. Int. Med.* 71: 6, 1141-1148, diciembre 1969.
12. —*Laurence J. H. Winchell F.* 5, y col. Leukemia *Iht. Med.* 70: 4, 763-772, abril 1969.
- U.—*Mathe G., Amiel J.L.* y Col. Active Immunotherapy for acute Lyphoblastic Leukemia. *Lancet* 1: 7597, 697-699, abril 5 1969.
- U.—*Mathe C.* y Col. Leucemia Linfoblástica Aguda tratada con una combinación de Prednisona, Vincristina y Rubidomicina. *Lancet* 2: pág. 380-383, febrero 1967.
15. —*Mili pus H. Scott v/.*, y col. Rubidomicina en la Leucemia Aguda en adultos. *Rnt. Med. J.* 3: 227, 1968.
16. —*Moore C.V. y Broun E. B.* Editores. *Progresos en Hematología*, II Editorial científico-médico, Barcelona, 1968.
17. —*Pedro-Pons A.* Patología y Clínica Médica. Tomo V. Edición Revolucionaria. La Habana 1967.
18. —*Pedro-Pons A.* Patología y Clínica Médica. Tomo IV. Salvat Editrcrs S.A. adición Especial. Instituto del Libro, La Habana. Terrera Edición 1969.
19. —*Preisler. H. Hasenelaber H. F.* y col: bacterologic diagnosis of disseminated candidiasis in patients with acute Leukemia. *Ann. Int. Med.* 70: 1, 19-30, enero 1969.
20. —*Pediatric Division of the Soutli West Cancer, Chermotherapy study group.* Clínica I Study of Daunomycin and Prednisone for induction of remission iii children with advance Leukemia. *New. Eng. J. Med.* -80. 4, 171-174, enero 23, 1969.
21. —*Sánchez Faros J.* Leucemia y Hematosarcomas. *Rev. Clin. Esp.* 117: 2, 107-120, abril 30, 1970.
22. —*Viola, M. V.* Acute Leukemia and Intection, *J.A M.A.* 201: pág. 923, septiembre 18, 1967.
- 23.—*Vintrosa M.M.*: Hematología Clínica. Edi-