



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

11218
4
2ej

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

Hospital General de México, Secretaría de Salud

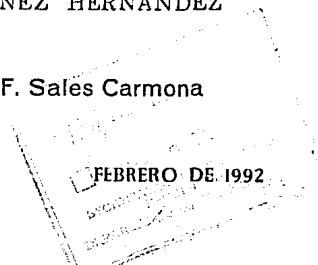
INFECCIONES MICOTICAS EN PACIENTES
CON NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A:
DRA. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

Asesor: Dr. Víctor F. Sales Carmona

MEXICO, D.F.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

I.	GENERALIDADES	1
II.	LEUCEMIAS AGUDAS	3
	1. Definición y aspectos histórico	3
	2. Epidemiología	4
	3. Etiología	5
	3.1. La radiación ionizante	5
	3.2. Químicos	5
	3.3. Virus	6
	3.4. Alteraciones genéticas	7
	3.5. Leucemias secundarias	8
	4. Fisiopatología	8
	5. Cuadro clínico	10
	6. Diagnóstico	12
	7. Clasificación	13
	7.1. Leucemias linfoblásticas	13
	7.2. Leucemias mieloblásticas	14
	8. Tabla 1	15
	9. Inmunofenotipo	18
	10. Tabla 2	19
	11. Citogenética	23
	12. Factores pronóstico	25
	13. Tratamiento	27
	13.1. Inducción a la remisión	28
	13.2. Terapia de consolidación	31
	13.3. Terapia de mantenimiento	32
	13.4. Profilaxis a sistema nervioso central	32
	13.5. Inducción a la remisión de LAM	33
	13.6. Terapia postremisión	35
	13.7. Transplante de médula ósea en LA	36
	13.7.1. Transplante de médula ósea en LAM	36
	13.7.1. Transplante de médula ósea en LAL	39
III.	LINFOMAS NO HODGKIN	41
	1. Definición e historia	42
	2. Epidemiología	42
	3. Etiología y patogénesis	43
	3.1. Virus	43
	3.2. Factores Inmunológicos	44
	3.3. Asociación con otras enfermedades	44
	4. Clasificación	45
	4.1. Tabla 3	47
	5. Citogenética y biología molecular de los linfomas no Hodgkin	48

6.	Cuadro clínico	51
7.	Diagnóstico	52
8.	Estadificación	52
9.	Factores pronóstico	54
10.	Tratamiento	54
10.1.	Radioterapia	54
11.	Tabla 4	55
12.	Quimioterapia	56
12.1.	Linfomas de bajo grado de malignidad	56
12.2.	Linfomas de grado intermedio de malignidad	57
12.3.	Linfomas de alto grado de malignidad	59
13.	Alteraciones inmunes en el huésped inmunocomprometido con neoplasias hematológicas y por complicaciones de la quimioterapia	61
IV.	ANTECEDENTES	64
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	73
VI.	JUSTIFICACION	75
VII.	HIPOTESIS	75
VIII.	OBJETIVOS	75
IX.	METODOLOGIA	76
14.	Población y muestra	76
15.	Criterios de inclusión	76
16.	Criterios de exclusión	77
17.	Criterios de eliminación	77
18.	Definición de variables	78
X.	PROCEDIMIENTO	79
XI.	RESULTADOS	80

19.	Tabla 5	81
XII.	DISCUSION	84
20.	Tabla 6	84
21.	Tabla 7	85
XIII.	BIBLIOGRAFIA	89

INFECCIONES MICOTICAS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS

Generalidades

Todas las células hematopoyéticas se originan en la médula ósea (roja) hematopoyética de los huesos, existe una célula pluripotente primitiva llamada célula madre, de la cual se originan dos células progenitoras "comprometidas": célula comprometida linfoide y célula comprometida mieloide, de la célula comprometida linfoide se originan dos variedades, unas que reciben el estímulo para la diferenciación de célula linfoides B y otras que reciben el estímulo para la diferenciación de células linfoides T. En las primeras contando con métodos adecuados para identificar marcadores inmunológicos o enzimáticos se han distinguido las siguientes variedades: linfocito pre-pre-B, linfocito pre-B, linfocito B temprano, linfocito B maduro, posteriormente célula plasmática temprana y finalmente célula plasmática madura. Para la diferenciación T, también se han encontrado las siguientes etapas: linfocito pre-pre-T, linfocito pre-T y a partir de ésta se diferencian dos tipos: aquellos con características de ser supresores y los otros cooperadores para la respuesta inmune por lo tanto en cada una de estas diferenciaciones se continúa un linfocito T temprano y un linfocito T maduro cooperador o supresor. De la célula comprometida mieloide se derivan otras tres células "comprometidas" más diferenciadas: la granulocito-monocito, eritroide y megacariocítica. De la célula comprometida granulocito-monocito se van a diferenciar; el monocito inmaduro o monoblasto,

monocito temprano y monocito maduro. De esta misma célula comprometida se tendrá un mielocito inmaduro o mieloblasto, que sigue el proceso de maduración a promielocito, mielocito, metamielocito, banda y finalmente segmentado. De la serie eritroide, se reconoce una célula temprana el proeritroblasto, cuya secuencia de maduración es como sigue: eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatófilo, eritroblasto ortocromático, reticulocito y glóbulo rojo. Para la serie megacariocítica, se reconoce una célula inmadura o megacarioblasto, el megacariocito temprano y el megacariocito maduro productor de plaquetas. En el contexto de este sistema de compartimientos cuidadosamente regulados por una célula madre en proliferación y su progenie clonal en diferenciación, se pueden comprender las características fundamentales del crecimiento neoplásico. Toda célula capaz de llevar a cabo división mitótica puede experimentar transformación neoplásica. En consecuencia las neoplasias hematológicas pueden originarse de la célula madre, en células parcialmente diferenciadas mitóticamente activas y aún en células totalmente diferenciadas que retienen su potencialidad de replicación facultativa. Basados sobre las diferentes líneas de diferenciación de las células hematopoyéticas las neoplasias hematológicas se clasifican en general en: leucemias, linfomas y mielomas.

En el presente trabajo se describen en primer lugar los aspectos generales sobre leucemias y de éstas las de tipo agudo así como de linfomas no Hodgkin, siendo estas neoplasias la principal causa de muerte de los casos hematológicos estudiados y las que con

mayor frecuencia se complican con infecciones micóticas.

Leucemias Agudas

Definición y aspectos históricos

Las leucemias son un grupo de enfermedades neoplásicas malignas caracterizadas por la acumulación de precursores inmaduros de una clona hematopoyética, en la sangre, médula ósea y/o infiltrando cualquier órgano de la economía. La proliferación incontrolada de las células blásticas leucémicas en la médula ósea, suprimen la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas normales condicionando la enfermedad (1, 6).

Bennett en Escocia y Virchow en Alemania en forma independiente, describieron por primera vez los primeros casos de leucemia en 1845 (6). En 1847 Virchow introdujo el término de leucemia y en 1856, estandarizó sus hallazgos y clasificó las leucemias en dos grupo, algunas en donde hubo crecimiento del bazo y un segundo grupo en donde los cambios fueron primariamente en los nódulos linfoides, las que ahora parecen corresponder a leucemias granulocítica crónica y linfocítica crónica, respectivamente (6).

En 1857 Friedreich describió el primer caso de leucemia aguda (4) y en 1870, Neumann fue el primero en identificar a la leucemia como una enfermedad que infiltraba la médula ósea y Epstein en 1889, la definió como una entidad clínica independiente. En 1903, Turk agrupó a las leucemias linfáticas como crónicas, las clasificó en aguda benigna y maligna y crónica maligna. Desde los tiempos de Virchow's se describieron cambios primarios en el bazo y Neumann

denominó como mielógena a esta forma esplénica de leucemia. Más tarde, con las técnicas de tinción específica, desarrolladas por Ehrlich y Spilling, se pudo realizar la diferenciación de varios tipos de leucemias agudas. En la primera década del siglo XX, diversas variedades de leucemias agudas fueron reconocidas: linfoblástica, mieloblástica, monoblástica (tipo Schilling) y mielomonocítica (tipo Naegeli). La participación de la serie eritroide como proceso leucémico fue notado primero por Hirschfeld en 1914 y denominada como eritroleucemia por DiGuglielmo hacia 1920. La diferenciación entre linfoblástica y mieloblástica fue firmemente establecida por John Auer con la descripción de las inclusiones citoplasmáticas en los mieloblastos de algunos casos de leucemia mieloblástica aguda (1, 2, 6).

Epidemiología

La incidencia de las leucemias agudas en general, en los Estados Unidos y en varios países de Europa Occidental, es de 3.5 casos por 100,000 habitantes por año (1). Es la enfermedad maligna más común en la infancia (5). La leucemia linfoblástica (LAL) y la leucemia mieloblástica (LAM), tienen casi la misma incidencia pero la primera es mucho más común en la infancia y la segunda predomina en adultos con una relación de 3:1 respectivamente. En cuanto al sexo la incidencia es mayor en los hombres, para una relación de 1.3:1. Este hecho se debe principalmente a la mayor proporción de leucemia aguda en niños pequeños y en paciente masculinos de edad avanzada (1).

Etiología

La etiología de las leucemias es desconocida, algunos factores se han asociado con una frecuencia mayor entre los que se encuentran los siguientes:

La radiación ionizante

Desde hace aproximadamente 40 años ha llegado ser claro que las radiaciones ionizantes pueden ser causa de leucemia, demostrado en animales y en humanos; tales como en médicos, técnicos radiólogos y científicos expuestos a diferentes cantidades de radiaciones durante varios años, así como en pacientes que reciben dosis bajas de radioterapia por espondilitis anquilosante y en personas que sobrevivieron a la exposición a las radiaciones en el ataque nuclear sobre Hiroshima y Nagasaki, en todos se ha encontrado una mayor incidencia de leucemia, la magnitud de la exposición a la radiación se ha investigado cuidadosamente y una relación lineal se ha demostrado sobre la dosis acumulativa entre 100 y 900 rads y la subsecuente incidencia de leucemias (2, 8).

Químicos

La exposición crónica a una gran cantidad de productos químicos, ha sido asociada con la génesis de la leucemia aguda, pero sólo el benceno, tolueno y sustancias derivadas de éstos, así como agentes alquilantes, se han documentado como factores de mayor riesgo. Algunas comunicaciones sugieren que la duración de la exposición del benceno, previo al diagnóstico de leucemia, fue

usualmente de 5 años o más y eventualmente después de sólo un año de exposición (9).

Virus

Los virus, se han identificado como leucemogénos en varias especies mamíferas incluyendo primates, pero sólo en una forma rara de leucemia en humanos como es el caso del linfoma/leucemia de células T del adulto, cuyo retrovirus humano fue aislado por Gallo y colaboradores, en 1978, denominado virus linfotrófico T humano tipo 1 (HTLV-1) (10). El HTLV-1, fue primero aislado en un paciente en los Estados Unidos como una neoplasia de células T maduras, estudios epidemiológicos en este sitio mostraron solamente pocas personas seropositivas a HTLV-1, una mayor incidencia fue observada en el sudoeste de Japón en pacientes con leucemia de células T adulto en el 100%, con anticuerpos específicos para HTLV-1 (11, 12), en otras regiones endémicas fue también encontrado; tales como Islas Caribeñas, sur de Estados Unidos, sur de Italia y algunas partes de Africa, esto indica que probablemente la transmisión del virus a nuevas áreas es a través de la población migratoria (12). Otro retrovirus aislado de pacientes con linfoma y leucemia de células T pilosas es el HTLV-11, este virus fue clasificado como un virus nuevo por el número y diferencias en su genoma observado, aunque el modo de acción es similar al HTLV-1. Las líneas celulares obtenidas de pacientes infectados con HTLV-1, muestran que el virus está presente en células T CD4+CD8-. Las células infectadas llegan a ser independientemente de Interleucina

2 (IL-2) exógena y constitutivamente expresan niveles altos de receptores para IL-2, inicialmente esto condujo a la especulación de que un modo autócrino de proliferación pudiera existir en estas células, aunque investigaciones subsecuentes han fracasado para demostrarlo (2, 3). Diferentes estudios de retrovirus han sugerido que la activación de genes (oncogenes) promotores de crecimiento, puede ser un mecanismo subyacente de leucemogénesis. La transformación de genes u oncogenes celulares que son expresados en células leucémicas codifican para receptores de factores de crecimiento son la señal de transducción de factores de crecimiento de la membrana celular o del núcleo tales como: c-myc, c-myb, c-abl y c-cis (2, 7, 13, 14). Al mismo tiempo muchas células leucémicas de humanos retienen la sensibilidad de estimulación de factores de crecimiento normal y algunas pueden producir sus propios factores estimuladores de crecimiento (16, 17), otro de los virus que se ha implicado en la leucemogénesis es el virus Epstein Bar que se asocia a la leucemia L3 de tipo Burkitoide (2).

Alteraciones genéticas

Una susceptibilidad hereditaria para la leucemia, ha sido inferida por la mayor incidencia de la enfermedad observada en ciertas familias y la frecuencia elevada de leucemia en gemelos monocigotos.

Se ha relacionado el desarrollo de las leucemias agudas con ciertos síndromes hereditarios específicos por ejemplo: síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia

y agammaglobulinemia congénita (1, 2, 4, 5, 7).

Leucemias secundarias

Algunas enfermedades hematológicas adquiridas durante la vida tienen una importante tendencia para terminar como leucemia aguda. Los estados preleucémicos (síndromes mielodisplásicos) terminan en leucemia aguda cerca de 1/3 de los casos, la hemoglobinuria paroxística nocturna puede también terminar en leucemia aguda y ocurre con menor frecuencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (1, 2).

Fisiopatología

La leucemia aguda es el resultado de la acumulación de células neoplásicas malignas de diferenciación mieloide en el caso de la LAM o de diferenciación linfoide en el caso de la LAL. Se ha propuesto que el proceso maligno evoluciona de una sola célula (origen unicéntrico, expansión clonal). El acúmulo de células leucémicas que no maduran y difícilmente mueren invaden los espacios medulares e infiltran territorios lo que produce supresión de la hematopoyesis normal (1, 2). La producción de factores de crecimiento, en el ambiente local, receptores para factores de crecimiento y la respuesta de acoplamiento factor receptor sobre células normales contra leucémicas; pueden jugar un papel principal en la expansión del tejido maligno a expensas de células normales. Ningun mecanismo por sí solo es responsable de la hematopoyesis

inefectiva en la leucemia, la disminución de progenitores granulocito-monocito (CFU-GM) y/o cantidades anormales de reguladores humorales de la mielopoyesis han sido observados en pacientes con leucemia aguda, pero con una marcada variabilidad en los resultados (18). En pacientes que responden a la quimioterapia y en quienes se consigue una remisión completa, se normalizan tanto en aspectos cualitativo como cuantitativo, el número de progenitores de la médula ósea normal y la producción de factores estimulante de colonias. Con la recurrencia de la enfermedad las anormalidades en progenitores y sus reguladores, retornan nuevamente (1, 16, 18). Actualmente la pancitopenia asociada con leucemia, se considera que representa una deficiencia en la diferenciación, proliferación y maduración de la célula primordial (Stem cell), posiblemente debido a una falla en la producción humoral o estimuladores del crecimiento microambiental, o bien, a la liberación de inhibidores de la célula hemopoyética normal. Los niveles de diferenciación en donde la participación leucémica ocurre, varía de acuerdo a la edad del paciente y el subtipo de leucemia; muchos pacientes con LAL y algunos niños con LAM tienen su enfermedad restringida a una línea. En otros la línea de las células leucémicas es incierta, de tipo celular múltiple o híbrida, por ejemplo; granulocítica, eritroide y megacariocítica son simultáneamente afectadas. La enfermedad representa la expansión de una, al menos, o de pocas clonas de células descendientes de células transformadas originalmente. Estas conclusiones están basadas sobre estudios de enzimas alotipos, citogenética,

inmunofenotipo y más recientemente rearrreglos de genes somáticos, que indican que los defectos genéticos idénticos existen en todas las células leucémicas en cada caso (2, 19). La remisión y la curación depende respectivamente de la reducción y erradicación de las células leucémicas y más tarde el control o rehabilitación de la población de células normales; pero en la leucemia mielógena, se han demostrado anormalidades en la apariencia y función de granulocitos maduros, plaquetas y en la reactividad inmunológica; metamielocitos diferenciados, mielocito y granulocitos retienen estigmas de leucemia tales como; anormalidades citogenéticas y cuerpos de Auer se han identificado in vivo e in vitro posteriores a la curación (1, 2, 7).

Cuadro Clínico

La leucemia aguda es de inicio abrupto; los signos y síntomas que se presentan en esta enfermedad, van paralelamente con las principales anormalidades de laboratorio y consideraciones patofisiológicas (1, 4, 6). Existen manifestaciones sistémicas comunes inespecíficas tales como: fatiga, debilidad, calosfrío, fiebre y pérdida de peso. Los síntomas de mayor importancia diagnóstica, son aquellos que reflejan el crecimiento o infiltración de células leucémicas en la médula ósea y que incluyen: dolor óseo persistente o recurrente, en ocasiones inflamación de grandes articulaciones, que en niños puede ser catalogado como fiebre reumática y en adultos algún tipo de artritis si no cuentan con estudio hematológico (1, 2), el aumento

de nódulos linfoides, hígado y bazo ocurre comúnmente en la leucemia aguda, la prevalencia y grado de infiltración a órganos varía algunas veces con los diferentes tipos de leucemias, la participación tisular más importante en todos los tipos de leucemia es la infiltración de la médula ósea por células leucémicas, interfiriendo con la producción de eritrocitos, granulocitos y plaquetas dando como resultado la presencia de anemia, infección y hemorragia. Existen manifestaciones menos comunes de la leucemia aguda dependiendo del subtipo tales como: hipertrofia gingival, presencia de sarcoma granulocítico en tejido subcutáneo, hueso, órbita, glándulas mamarias, testículos, etc. La leucemia meníngea cuando está presente en el momento del diagnóstico o en el curso de la enfermedad, se puede manifestar con cefalea, visión borrosa, náusea, vómito y parálisis de nervios craneales. El resto de la sintomatología de la leucemia están relacionadas con la producción y liberación de las células leucémicas metabolitos de ácidos nucleicos, electrolitos intracelulares y enzimas biológicamente activas, de estos productos el mas importante clinicamente es el ácido úrico. La liberación de fosfatos, sulfatos y otros aniones orgánicos de las células leucémicas pueden conducir reducciones en las concentraciones séricas de calcio y magnesio, así mismo, la liberación de material procoagulante de las células leucémicas puede iniciar el proceso de coagulación intravascular diseminada y producir todas las complicaciones de ésta. La severidad de algunas manifestaciones clínicas se han encontrado en relación al número de células leucémicas (1, 2, 4, 7, 14, 15).

Diagnóstico

El diagnóstico de la leucemia aguda, se establece con base en el cuadro clínico, con el examen al microscopio de la sangre periférica y el aspirado de médula ósea en donde se observa la presencia de células inmaduras neoplásicas denominados blastos; las leucemias se clasifican desde el punto de vista morfológico, de tinciones histoquímicas, estudio inmunológico y citogenético con las características previamente mencionadas (1, 2, 3, 4). La presencia de anemia y trombocitopenia están invariablemente presentes como resultado del disturbio de la hematopoyesis por las células leucémicas.

El resto de datos auxiliares de laboratorios y gabinete no son para establecer el diagnóstico, sino más bien nos proporcionan una estimación en cuanto al grado de extensión leucémica a nivel de otros órganos y sistemas, el establecimiento del pronóstico y para evaluar la función orgánica previa a la quimioterapia, entre éstas la función renal, hepática y cardíaca (1, 2, 4). Los problemas neurológicos en la leucemia pueden estar relacionados directamente por infiltración leucémica en el sistema nervioso central o sitios extradurales, hemorragias y trastornos secundarios relacionados con alteraciones metabólicas, tales como: hipercalcemia, hipocalcemia, uremia, así como por efecto de masa por blastos en el flujo sanguíneo en la leucemia hiperleucocitaria. Los avances en la tecnología sobre imagen; ultrasonografía, tomografía computada de alta resolución, nuevos agentes farmacológicos para imagen radionuclida y recientemente la resonancia magnética son de gran

ayuda para determinar la extensión de esta patología (1, 2,).

Clasificación

Las leucemias se clasifican en dos grandes grupos: leucemia aguda linfática (LAL) y leucemia aguda mieloide (LAM).

En 1976, el grupo colaborativo Franco-Americano-Británico (FAB) propuso criterios para la clasificación, un sistema útil, reproducible y con un alto grado de concordancia entre los observadores (20).

Leucemias Linfoblásticas

La LAL se clasifica en 3 subtipos basados en la morfología de los blastos observados en los extendidos de médula ósea con la tinción de Romanovsky's, asignando a cada uno de estos grupos la siguiente denominación L1, L2 y L3, dependiendo del tamaño de las células neoplásicas, proporción núcleo-citoplasma, contorno de la membrana nuclear, presencia de nucleolos y vacuolas y con citoplasma basófilo (20). Varios grupos de investigadores han sugerido que los sub-tipos L1 y L2 están asociados con buen pronóstico. Otros investigadores no encontraron esta asociación, sin embargo resultó ser evidente que el subtipo L1 es más común en la infancia (85%) y el subtipo L2 es más frecuente en adultos (21, 22). Cuando se comparaba el diagnóstico citológico de varios observadores sobre el mismo espécimen, el acuerdo inter-observador para distinguir L1 de L2 el rango era de 63 a 79 % (23). Posteriormente el grupo colaborativo FAB reconoció la dificultad

para distinguir los tipos L1/L2 y se publicó una modificación de sus criterios iniciales en 1981 (24), con un sistema de calificación para identificación de L1/L2 basado en 4 características citológicas que se muestran en la tabla 1. En aquel tiempo se reportó un promedio de 84% de concordancia entre observadores (24). Los criterios para el diagnóstico de la L3, son los siguientes: células grandes con cromatina nuclear finamente suspendida y homogénea; núcleo oval o redondo de contorno regular; uno o más nucleolos prominentes y vesiculares; citoplasma relativamente escaso, basófilo y predominantemente vacuolado (20).

Leucemias Mieloblásticas

Al igual que en la LAL, existen controversias en cuanto a la clasificación de la LAM, por la dificultad que existe para distinguir la morfología celular debido al origen común de varias líneas celulares hematopoyéticas. La variabilidad de las características morfológicas de la LAM ha conducido al desarrollo de varios sistemas de clasificación, el más aceptado es el del grupo Franco-Americano-Británico (20, 25), que emplea criterios morfológicos y tinciones citoquímicas específicas. El grupo FAB ha establecido los criterios para el establecimiento de 7 sub-tipos de leucemias mieloblásticas, que tiene un razonable grado de reproducibilidad (57 a 88 %) (26). A continuación se mencionan los criterios del grupo FAB para cada sub-tipo de LAM:

M-1 Mieloblástica sin maduración

Se aprecian blastos sin granulación o con algunos gránulos

TABLA 1
SISTEMA DE CALIFICACION PARA L-1 Y L-2

CRITERIO	CALIFICACION
Relación núcleo citoplasma alta en + o = del 75% de células .	+
Relación núcleo citoplasma baja en + o = del 25% de células	-
Nucleolo: 0 a 1 (pequeño) en + o = del 75% de células	+
Nucleolo: 1 o más (prominente) en + o = del 25% de células	-
Membrana nuclear irregular en + o = del 25% de células	-
Células grandes en + o = del 50% de células	-
<p>Los siguientes no son numerados: (1) criterio intermedio o indeterminado, (2) membrana nuclear regular en + o = del 75% de células, (3) menos del 50% de células grandes, con respecto a la heterogeneidad del tamaño celular (tomado de Bennett JM, 1981). RESULTADO: 0 a +2 = L1; -1 a -4 = L2</p>	

azurófilos, se pueden observar algunos cuerpos de Auer, uno o más nucleolos y la maduración granulocitaria no es evidente.

M-2 Mieloblástica con maduración

En esta sub-variedad además de la presencia de blastos, existe una mayor proporción de maduración mielóide. Más del 50% de las células son mieloblastos y promielocitos, la mayoría de las células tienen gránulos azurófilos y es común la presencia de cuerpos de Auer. Algunos mieloblastos pueden parecer monoblastos por lo que es necesario usar tinciones citoquímicas para poder establecer el diagnóstico diferencial. Los casos con hiperplasia eritroide (menos del 50 % de eritroblastos), pero sin la morfología de la eritroleucemia (M-6) se incluyen en este grupo.

M-3 Promielocítica

En esta leucemia predominan los promielocitos anormales, el núcleo varía importantemente en lo que a su tamaño se refiere y el contorno es a menudo reniforme o bilobulado. El citoplasma está completamente ocupado por una gran cantidad de gránulos teñidos de color rosa brillante, rojo o púrpura y algunas células contienen cuerpos de Auer.

M-4 Mielomonocítica

En este tipo de neoplasia hay participación de granulocitos y monocitos, la diferencia entre M-2 y M-4, es la proporción de más del 20% de monocitos en la M-4, lo mismo sucede con la M-5 diferenciada, pero en la M-4, el porcentaje de mieloblastos y promielocitos debe ser mayor del 20%.

M-5 Monocítica

Esta sub-variedad puede presentarse como:

a) pobremente diferenciada (monoblástica) con grandes monoblastos de cromatina delicada y nucleolos vesiculares prominentes, el citoplasma es abundante, a menudo tiene pseudópodos, rara vez con gránulos azurófilos.

b) diferenciada, donde se identifican monoblastos, promonocitos y monocitos, la proporción de estos últimos es más alta en la sangre periférica que en la médula ósea, en ocasiones presentan cuerpos de Auer y la citoquímica ayuda a diferenciarlos de M-2 y M-4.

M-6 Eritroleucemia

El componente eritropoyético neoplásico de esta leucemia, comúnmente excede el 50% de todas las células de la médula ósea y los eritroblastos muestran los grados variables en su morfología, especialmente lobulación múltiple del núcleo; prolongaciones citoplasmáticas; nucleolos múltiples y prominentes; fragmentación nuclear y formas gigantes semejantes a los que se presentan en cuadros megaloblásticos. Si la proporción de eritroblastos con diseritropoyesis excede el 10% y las otras anomalías el 30%, es suficiente para establecer el diagnóstico de esta variedad de leucemia. La serie granulopoyética muestra mieloblastos y promielocitos y en ocasiones cuerpos de Auer, el porcentaje de estas células es menor al 30% y se debe diferenciar de un síndrome mielodisplásico.

M-7 Megacarioblástica

El aspirado de la médula ósea en esta sub-variedad de leucemia a menudo es difícil de obtener, por incremento en las fibras densas

de reticulina. El extendido de sangre periférica muestra signos de mielofibrosis, tales como fragmentos de megacariocitos y en raras ocasiones también megacariocitos. La médula ósea debe presentar 30% o más de megacarioblastos; estas células son altamente pleomórficas, pueden ser pequeñas y redondas con escaso citoplasma y cromatina nuclear densa similar a las células leucémicas L1 o grandes con más citoplasma semejantes a las de la L2, presentan o no citoplasma granular, el núcleo es redondo con cromatina nuclear finamente reticulada y con 1 a 3 nucleolos prominentes; del 20 al 30% de blastos pueden ser 2 a 3 veces más grandes que los linfocitos normales, con prolongaciones citoplasmáticas o evidencia de liberación plaquetaria. La actividad de peroxidasa plaquetaria examinada por microscopía electrónica identifica a los megacarioblastos y los anticuerpos antiplaquetarios específicos policlonales o monoclonales también son útiles para establecer el diagnóstico.

La tabla 2 muestra las características citoquímicas de las diferentes variedades de leucemias agudas .

Inmunofenotipo

Antes de 1970, varios investigadores observaron que una subpoblación de niños con LAL tenían blastos que al ponerlos en contacto con eritrocitos de carnero formaban rosetas espontáneas. Estos niños tenían además características clínicas distintas y un pobre pronóstico, esta patología fue reconocida como leucemia aguda de células T (3). Investigaciones subsecuentes, encontraron una

TABLA 2

PATRON DE REACCIONES CITQUIMICAS DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

FAB	MPO	SBB	CAE	ANB*	PAS	AP
L-1	-	- x	-	-/(+a)	+b	-/+a
L-2-	-	- x	-	-/(+a)	+b	-/+a
L-3	-	-	-	-/(+a)	-	+wk
M-1	+ z	+ z	-/+	-(+)	-/+d	+/-
M-2	+	+	+/-	-/(+)	-/+d	+/-
M-3	+	+	+	-/(+c)	+d	+/-
M-4	+	+	+/-	+c	+d	+
M-5	-/+wd	-/+wk	-/(+wk)	+c	+d	+
M-6	+	+	-	-	+	+
M-7	-	-	+	-	+a	+a

() ocasional

wk débil

a focal

b positivo en bloque

c difuso fuerte

d fino/granular

x raro débilmente

positivo

z raro negativo

MPO mieloperoxidasa

SBB sudan negro B

CAE cloroacetato esterasa

ANB alfa-naftil butirato

esterasa

PAS ácido peryódico de

shiff

AP fosfatasa ácida

* reacción en M-4 y M-5 inhibida por fluoruro de sodio

Tomado de Dameshek W, 1990.

pequeña población de casos de LAL, en los que sus células eran muy semejantes a las que se veían en el linfoma de Burkitt, estas células también mostraban expresión de inmunoglobulinas de un sólo tipo de cadena ligera sobre su superficie, éstas fueron catalogadas como leucemia aguda de células B (27). Ambos marcadores fueron ampliamente usados para definir sub-grupos reconocibles de LAL. Una limitación de los estudios anteriores fue que el 85% de los casos de LAL no tenían estas propiedades biológicas y fueron comúnmente referidas como LAL de células no T no B (27).

En 1975, Greaves preparó un antisuero sugestivo de ser específico contra células leucémicas (28), este antígeno fue encontrado en la mayoría de los casos de LAL de células "null" y fue denominado el antígeno común de la LAL (o CALLA) en virtud de su presencia sobre la forma común de la LAL. El CALLA fue sujeto de muchas investigaciones durante las pasadas décadas, llegando ser claro que los casos de LAL no T no B, deberían ser divididos en los que son CALLA positivo y CALLA negativo con importantes distinciones clínicas entre ambos (29). Investigando antisueros contra el CALLA varios investigadores crearon heteroantisueros en conejos y monos, éstos fueron dirigidos contra otros antígenos asociados a linfocitos y a células leucémicas, con el uso de tales reactivos fue descubierto que la mayoría de casos de LAL expresaban el antígeno Ia semejante al locus humano HLA-DR, más tarde otro subgrupo de leucemia fue descubierto al que se le denominó leucemia pre-B, este nombre resultó de los estudios del desarrollo normal de las células B, en quienes la expresión de inmunoglobulinas de

cadena pesada y cadena ligera fue observada en relación con la maduración. La IgM es la primera inmunoglobulina producida en el desarrollo de las células B y la expresión de cadenas pesadas precede de la expresión de cadenas ligeras. Cuando ocurre en cadenas pesadas ~~mu sin~~ cadena ligera, puede ser encontrado en el citoplasma pero ~~no~~ sobre la superficie de la célula, cuando fue encontrado que un subgrupo de casos de LAL no T no B expresan cadenas pesadas mu citoplásmicas sin acompañarse de cadenas ligeras, se les denominó LAL pre-B (30, 31). Y con esto a principios de 1980 fueron reconocidos los siguientes principales subgrupos de LAL : LAL de células pre-B, células B, LAL de células T, LAL no T no B CALLA positivo, CALLA negativo o "null" (3, 30). Posteriormente con el advenimiento de anticuerpos monoclonales se expandió enormemente la diversidad inmunológica de la LAL, pero por varias razones la clasificación anterior continúa teniendo interés; algunas de éstas son porque: las principales subclases inmunológicas son clínicamente relevantes, han sido ampliamente aplicadas en muchos de los estudios clínicos publicados, muchas translocaciones cromosómicas sin tener un arsenal inmunológico son altamente específicas para fenotipos particulares y la atracción final por esta clasificación relativamente simple es la relación entre los principales inmunofenotipos en leucemia y la contraparte celular normal es muy clara (3, 32).

En niños aproximadamente el 75% de casos son fenotipo LAL común, 1% a 2% LAL-B y el resto de fenotipos T o de células "null". En adultos la distribución de fenotipos inmunes es

significativamente diferente, solamente 50% de los casos son fenotipo común, el fenotipo T se ha reportado más de un 20%, fenotipo B, 2 a 7% y más del 20% son LAL "null" y aproximadamente 1% representa LAL híbridas y de línea mixta (30, 32, 33). Por otro lado por las diferencias en pronóstico y decisión terapéutica, es importante distinguir entre la LAM y LAL, aunque las diferencias en morfología e histoquímica a menudo conducen el diagnóstico correcto, la distinción entre variantes inmaduras de LAM y LAL no es siempre evidente. Existen anticuerpos monoclonales que identifican antígenos expresados en leucemia mieloide pero no en linfóide (o viceversa) son importantes, seis anticuerpos monoclonales han sido extensamente probados para la reactividad de leucemias mieloides y linfoides para seis determinantes antigénicos definidos por los anticuerpos Mol/OKM1, My7, My8, My9, VIM-2 y VIM-D5 y son expresados en más de la mitad de los pacientes con LAM (53% a 91%), son definidos como anticuerpos unidos en más del 10 al 20%, de las células malignas en cada paciente. Los mieloblastos de pacientes con crisis blástica de la leucemia granulocítica crónica (LMC) demuestran frecuencia similar de expresión por estas determinantes excepto My8, contrariamente ocurre la expresión de estos antígenos sobre las células de LAL incluyendo la crisis blástica de la LMC de tipo linfóide.

La certeza del diagnóstico inmunológico puede ser extenso usando más de un reactivo antimieloide en conjunto de anticuerpos que detecten determinantes antigénicos expresados solamente por leucemias linfoides T o B (anti CALLA, B1, B4, OKT3, Leu-4, etc),

aunque ocasionalmente este intento produce resultados discordante con la detección de células leucémicas con marcadores de diferenciación mielóide y linfóide. Estas raras situaciones reflejan la existencia de clonas bipotenciales de células malignas que expresan características de más de una línea (30, 32,). Los anticuerpos monoclonales como el SFL 23.6 tiene una reactividad bien definida restringida a la línea eritroide, incluyendo la línea celular de eritroleucemia, siendo útil para distinguir a la LAM-M6. Otros anticuerpos monoclonales contra glicoproteínas plaquetarias 1b, 11b/111a y 111aa para el factor V111-antigénico pueden ser usados para identificar megacarioblastos, con estas, excepciones posibles, el grado de correlación entre la expresión de marcadores de superficies y los criterios para clasificación de la FAB no son convincentes (34).

Citogenética

Estudios citogenéticos de células tumorales han producido información valiosa para el diagnóstico y pronóstico de las neoplasias y un incrementado conocimiento de la biología de las células malignas. Algunas investigaciones de anomalías cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda han establecido indicadores pronósticos independientes, fenotipos celulares de ambas líneas celulares y la extensión de la diferenciación celular correlaciona con anomalías cromosómicas específicas. Otras Investigaciones moleculares de anomalías cromosómicas han abierto las puertas para la elucidación del proceso biológico

involucrado en la leucemogénesis en estas células.

La LAL es una neoplasia común en los niños y mucho menos frecuente en adultos por lo que la mayoría de estudios citogenéticos está hecho en niños, las anomalías cromosómicas en la LAL delinea diferentes grupos citogenéticos para la clasificación (3, 37, 38). Los niños con LAL quienes fueron categorizados por estos métodos muestran diferentes resultados clínicos y el patrón cariotípico mostró ser un factor pronóstico independiente. Muchos sistemas de clasificaciones están basados sobre ambos, esto es, el número de cromosomas y la presencia o ausencia de anomalías estructurales y con base en esto se dividen en 5 categorías que son las siguientes:

- 1.- hiperdiploides con mas de 46 cromosomas (se subdividen en dos)
- 2.- hiperdiploides con 47 a 49 cromosomas
- 3.- hiperdiploides con 50 o mas cromosomas
- 4.- pseudodiploides con 46 cromosomas pero con anomalía estructural
- 5.- hipodiploides con menos de 46 cromosomas.

Los pacientes con hiperdiploidía que tienen más de 50 cromosomas tienen mejor pronóstico, que los que tienen 47 a 50 cromosomas o del (6q) que tienen un pronóstico intermedio, todos los demás con pseudodiploidías tienen un pobre pronóstico. Al igual que con translocaciones específicas tales como; cromosoma Filadelfia (t(9; 22)(q34; q11), t(8; 14)(q24; q32) o su variante y t(4; 11)(q21; q23) (3, 35, 36,).

El tiempo de sobrevida para los pacientes con LAL quienes presentan translocaciones específicas es idéntico en niños y en adultos (35). La hipodiploidia es rara en la LAL y usualmente tiene un pobre pronóstico. El cromosoma Filadelfia o t(9: 22) (q32: q11), que está asociado con un pronóstico muy pobre, ocurre aproximadamente 5% en niños y en un 20% en adultos con LAL, y en éstos es aun más sombrío, de los 5 pacientes reportados como sobrevivientes a largo plazo en la literatura mundial, 4 son niños. También se ha visto que de alguna manera existe correlación entre el fenotipo inmunológico y translocaciones cromosómicas específicas tales como t(1:19) en células leucémicas pre-B, la t(11: 14) en leucemia de células T, t(8: 14) en leucemia de células B y t(9: 22) en leucemia de línea mixta (3, 35).

Existen también anomalías citogenéticas específicas en la LAM, clásicamente asociadas con algunos subtipos, por ejemplo: t(8: 21) en la M2, t(15: 17) en M3, t(9: 11) y t(3: 5) en las variantes de M3 e inversión 16 en la M4. Los pacientes con subtipos particulares de la FAB pueden no mostrar una anomalía citogenética en particular, estas discrepancias pueden brindar una mayor significancia funcional de los cambios cromosómicos, que conducirían a una revisión de la clasificación de la FAB basado sobre subdivisiones biológicas de la leucemia aguda (2, 3, 5, 35).

Factores pronóstico

Existen numerosas características clínicas y de laboratorio que influyen la respuesta al tratamiento y a la sobrevida de los

pacientes con leucemia aguda linfoblástica, denominados factores pronósticos, siendo algunos de mayor importancia tales como; la edad, cuenta inicial de glóbulos blancos, fenotipo inmune, tiempo de respuesta al tratamiento y las anormalidades citogenéticas que permanecen como una de las variables de pronóstico más importante (3, 51). Las características citogenéticas al parecer influyen en la duración de la remisión y el promedio de curación en los diferentes tipos de leucemia aguda, así tenemos que pacientes con leucemia aguda linfoblástica temprana pre-B con hiperdiploidía tienen un alto promedio de curación y aquellos que tienen cromosoma Filadelfia en asociación con la misma morfología e inmunofenotipo que la anterior usualmente mueren de esta enfermedad (3, 35, 64, 65). Contrariamente, ciertas anormalidades citogenéticas parecen estar asociadas con mayor duración de la remisión y de la sobrevivencia como en la leucemia mieloblástica diferenciada con t(8; 21) y la leucemia mielomonocítica aguda con inversión del cromosoma 16 (66, 67). Se cree que la morfología y el inmunofenotipo de las leucemias agudas están relacionadas con las anormalidades citogenéticas y con base en esto, la mayor o menor respuesta a la terapéutica ha demostrado relación a la morfología, inmunofenotipo y citogenética, es razonable concluir que el éxito en el tratamiento, depende de la elección, combinación y esquema de drogas de acuerdo con las características citogenéticas de las leucemias (37, 43, 64, 66).

Tratamiento

La leucemia aguda fue considerada por mucho tiempo como una enfermedad incurable a pesar de que ocasionalmente habian pacientes que sobrevivían durante largos periodos. En la década de los 40's, hubo un progreso real en cuanto a la terapéutica, en 1948 Farber y colaboradores introdujeron el uso de la aminopterina, un antagonista del ácido fólico para el tratamiento de la leucemia aguda de la infancia, los usos clinicos de este agente condujeron a la esperanza que la leucemia podría ser controlada, siguiendo la investigación de otros agentes que inducen una respuesta clínica en la leucemia aguda, fueron encontrados entre los que se incluyen los adrenocorticoesteroides, la 6 mercaptopurina y la ciclofosfamida, los que usados individualmente indujeron remisiones en la leucemia aguda linfoblástica, algunas mayores de 12 meses, su uso secuencial incrementó la sobrevida entre 18 y 24 meses. El siguiente paso fue el uso de estos agentes en combinación (1, 2, 3, 4).

La introducción de la vincristina, un alcaloide de la vinca rósea, representó una poderosa herramienta para la inducción a la remisión en la leucemia linfoblástica (LAL), el uso combinado de methotrexate y 6-mercaptopurina resultaron ser efectivos como terapia de mantenimiento que produjo una mayor duración de la sobrevida, esto permitió observar el desarrollo de signos y síntomas a nivel del sistema nervioso central, atribuibles a la infiltración leucémica y debido a que muchos agentes usados en el tratamiento de la leucemia, no atraviesan la barrera hematoencefálica. Mathé y su grupo en el hospital St.Jude

demonstraron que dosis óptimas de radioterapia craneoespinal combinada con quimioterapia intratecal previene contra la leucemia meníngea prolongando significativamente la sobrevivencia (1, 2, 3, 4, 5). El conocimiento de la leucemia a nivel celular es ahora el foco de investigación usando los avances de la biología molecular y de la ingeniería genética.

Basados en datos experimentales y experiencia clínica se han desarrollado planes de tratamiento que apuntan hacia la curación de la leucemia, la premisa de esta estrategia fue que la combinación de la quimioterapia puede ejercer efecto aditivo antileucémico y puede contrarrestarse la resistencia a las drogas, diferentes fármacos son mejores para inducir la remisión más que para continuarla, la terapia meníngea específica es requerida para prevenir la recaída al sistema nervioso central, 2 a 3 años de tratamiento deberían ser adecuados.

En la leucemia aguda linfoblástica el plan consiste de 4 fases:

- 1.- Inducción a la remisión para restaurar la hematopoyesis normal y la salud en general.
- 2.- Consolidación para reducir el remanente de células leucémicas potencialmente resistentes.
- 3.- Profilaxis a sistema nervioso central.
- 4.- Mantenimiento 2 a 3 años para eliminar leucemia sistémica residual.

La inducción a la remisión de la leucemia linfoblástica en la infancia ha conducido el camino para mejorar el control inicial de

todas las leucemias agudas. La combinación de vincristina y prednisona es la base para todos los regímenes de inducción a la remisión en este tipo de leucemia, usando estos dos fármacos se obtiene un promedio de remisión de 85% (37), Jones y colaboradores mostraron que adicionando L-asparaginasa al final de la prednisona y vincristina mejora la duración de la remisión completa pero no mejora el promedio de inducción (38), Ortega y colaboradores del grupo de estudio para los niños con cáncer (CCSG) consiguieron un promedio de remisión de 93% utilizando la combinación de Vincristina, Prednisona y L-asparaginasa (39). Ciertos autores han clamado que la adición de adriamicina o daunorubicina mejora el promedio de remisión y la duración de la remisión completa (40), en contraste con el grupo B de cáncer y leucemia (CALGB) que condujo dos grandes ensayos clínicos controlados nacionales en LAL en pediatría, evaluando el uso de daunorubicina, ambos durante la inducción y como pulsos durante el mantenimiento. En los dos ensayos no se mejoró ni el promedio de inducción ni la duración de la remisión completa (41), y estos resultados han evitado que la adriamicina y daunorubicina sean drogas de primera línea en el tratamiento de la LAL de la infancia, particularmente para el grupo de pacientes denominados de riesgo estándar, reservándose ambas drogas para pacientes con inmunofenotipos T o B y los de riesgo alto.

Estos resultados se han confirmado en ensayos terapéuticos comparativos; en el St. Jude Children's Hospital, en numerosos centros de cancerología, en diferentes grupos cooperativos

multiinstitucionales en los Estados Unidos y en todo el mundo (37, 40) y hasta ahora generalmente está aceptado que aproximadamente 50% de niños con LAL pueden ser curados con agentes quimioterápicos sistémicos, combinados con terapia meníngea específica. Esta conclusión es apoyada por las estadísticas de vida de los Estados Unidos que indican una reducción del 50% de muertes debidas a leucemia en niños (42). Pero para el Dr. Pinkel la presente realidad es que la LAL no es curada el 50% mundialmente porque el 90% de los niños del mundo no tienen acceso al tratamiento curativo y considera que el cambio más importante para hacer el tratamiento curativo, es hacerlo disponible y realmente accesible a todos quienes lo necesiten (43).

En la leucemia aguda linfoblástica del adulto la evolución de las estrategias del tratamiento es muy similar a la leucemia aguda linfoblástica de la infancia, en el pasado fue ampliamente usado la combinación de vincristina y prednisona, a diferencia de la leucemia aguda linfoblástica de la infancia en donde se obtienen promedios de remisión completa de 85 a 95%, en adultos en una serie de 15 estudios varía entre el 36 y 67% , con una media de la duración de la remisión de 3 a 8 meses, a pesar de varios esquemas de consolidación y mantenimiento (44). Actualmente se acepta que el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica del adulto es análogo al de los niños de alto riesgo, el uso de una combinación que incluye Prednisona, Vincristina, L-asparaginasa y un antracíclico las remisiones se han incrementado entre un 70 a 85% (33, 41). En varios estudios se ha intentado mejorar la respuesta

profundo y la duración de la remisión adicionando dosis intermedias o altas de varias drogas citostáticas a la terapia convencional de inducción a la remisión; tales intentos son dosis intermedias de methotrexate, dosis altas de prednisona, dosis altas de rubidazona y dosis altas de Ara-C; el 75% de los pacientes consiguen remisión, pero la media de la duración de la remisión fue solamente de 11 meses, por lo que el uso de estas últimas drogas es aún controversial (33, 45, 46).

Terapia de consolidación

Una vez que se consigue la remisión completa se ha visto que aproximadamente 10^{10} células leucémicas pueden permanecer viables en el paciente, numerosos estudios han demostrado persistencia de células leucémicas en hígado, riñones, cerebro y virtualmente en muchos otros órganos en pacientes biopsiados que mueran mientras se encuentran en remisión completa, otros estudios de bioquímica y marcadores citogenéticos han mostrado que las recaídas en casi todos los casos, resulta del reinicio del crecimiento de la clona leucémica original (1, 2, 47). Con base en lo anterior es obligada la terapia de consolidación o intensificación temprana, pero hasta la actualidad varios estudios han fallado para demostrar beneficio de ésta en la leucemia aguda linfoblástica del adulto, como en el estudio aleatorio del GATLA con el uso de L-asparaginasa no mejoró los resultados (40), de igual forma la intensificación temprana con dosis intermedias de Ara-C y daunorubicina no cambió la duración de la remisión o sobrevida en un estudio del CALGB en 1982 (48). En

estudios más recientes se refiere que adultos con leucemia aguda linfoblástica que reciben terapia de consolidación intensiva tienen un mejor resultado a largo plazo en cuanto a la media de la duración de la remisión y la remisión completa continua entre 3 y 5 años (49, 50, 51, 52).

Terapia de mantenimiento

En la actualidad existen datos que apoyan la eficacia de la quimioterapia de mantenimiento en niños con leucemia aguda linfoblástica. Estos sugieren que el mantenimiento con 6-mercaptopurina y methotrexate es tan efectivo como la combinación más agresiva, para prolongar la remisión, disminuir la recaída y mejorar la sobrevida, muchos estudios de quimioterapia de mantenimiento en adultos con leucemia aguda linfoblástica no son controlados ni aleatorios y usualmente constan de grupos pequeños de pacientes, siendo el motivo por el cual se desconoce el verdadero beneficio y la duración óptima de la quimioterapia de mantenimiento en adultos con leucemia aguda linfoblástica (33, 40, 52).

Profilaxis a sistema nervioso central

La incidencia de leucemia a nivel de sistema nervioso central en adultos con leucemia linfoblástica en el momento del diagnóstico es de menos del 10% en muchas series (7, 33, 49). La recaída a nivel de sistema nervioso central es el principal problema en la leucemia linfoblástica, esta incidencia se ha reducido de 50% a 5%

con radiación craneoespinal y methotrexate intratecal en la infancia, varios estudios han mostrado con este mismo régimen efectividad en reducir la incidencia de recaída a nivel de sistema nervioso central en adultos cerca del 10% (33, 52). El grupo de estudio de cáncer del sudeste (SECSG) publicó un estudio aleatorio en donde la radiación craneal y methotrexate intratecal reducen la incidencia de recaída a nivel de sistema nervioso central de 32% a 11%, no hay diferencia significativa en la duración de la remisión sistémica o en la sobrevida (53). La neurotoxicidad asociada con radiación craneal y methotrexate intratecal, particularmente en niños pequeños ha dado la pauta para la investigación de nuevas alternativas tales como: methotrexate intratecal, methotrexate intraventricular por reservorio de Omayá, triple droga intratecal con methotrexate, Ara-C e hidrocortisona, methotrexate sistémico a dosis altas o Ara-C sistémico a dosis altas sin radiación craneal, el uso de estas alternativas aún no producen resultados completamente convincentes (54, 55).

Así mismo, durante el desarrollo del tratamiento para la leucemia aguda fue reconocido que la leucemia aguda mieloblástica no respondía a la quimioterapia de la misma forma que la leucemia aguda linfoblástica, las remisiones obtenidas eran muy breves, sin prolongar la sobrevida; este hecho condujo a pensar que debería usarse quimioterapia más específica para la leucemia aguda mieloblástica y sólo recientemente ha llegado ser posible revertir el curso rápidamente de este tipo de leucemia. Al igual que en la leucemia aguda linfoblástica, el objetivo de la terapéutica de

inducción a la remisión es erradicar la clona maligna de células leucémicas y permitir la restauración de la hematopoyesis normal y el estado de salud. Estudios anteriores con los antimetabolitos 6-mercaptopurina y methotrexate demostró que era posible retornar temporalmente la médula ósea a lo normal en un pequeño número de pacientes con leucemia aguda mieloblástica (2,). Con el advenimiento y el uso del Ara-C primero como agente único y posteriormente en combinación con 6-tioguanina y más tarde con daunorubicina, fueron capaces de conseguir remisiones completas en más del 50% de los pacientes, seguido por consolidación y mantenimiento, para una proporción muy pequeña de pacientes la curación es rara (56, 57, 58).

El sinergismo entre daunorubicina y Ara-C que fue demostrado en leucemia L 1210 (59) condujo a una evaluación clínica formal de la combinación entre estos dos fármacos. Los resultados fueron inicialmente comunicados por Crowther y otros (56, 58) fueron subsecuentemente confirmados, siendo el régimen de 7+3 más ampliamente usado para inducción a la remisión a través del mundo. Las dosis óptimas de daunorubicina y Ara-C son controversiales, ya que un consenso de varios estudios del régimen de inducción a la remisión es una combinación de Ara-C 200 mg/m²/día por infusión intravenosa continua por 7 días y daunorubicina entre 30 y 75 mg/m²/día de acuerdo a la edad del paciente por 3 días.

También se ha utilizado Ara-C a dosis altas para inducción a la remisión en la leucemia aguda mieloblástica solo o en combinación (56), en un estudio de pacientes no tratados

previamente y con factores pronósticos adversos, quienes recibieron Ara-C 3 g/m² cada 12 hrs en infusión de 3 hrs por 4 dosis; L-asparaginasa 10,000 U 4 hrs más tarde del Ara-C, repitiéndose el mismo tratamiento a la semana, fue reportado 67% de remisión (56). Resultados similares fueron comunicados en trabajos en pacientes que recibieron Ara-C 3 g/m² cada 12 hrs solo, o seguido de daunorubicina, ansacrine o esteroides, estos datos sugieren que dosis altas de Ara-C, solo o en combinación con las drogas mencionadas puede ser efectivo para inducción a la remisión y en pacientes jóvenes el promedio de remisión es más del 80%.

Terapia postremisión

Una vez que la remisión es conseguida el siguiente objetivo terapéutico es prevenir la recurrencia leucémica, la recaída está relacionada a la persistencia de células leucémicas posiblemente resistentes e indetectables, el intento más común para prevenir la recaída leucémica es dar quimioterapia a pacientes en remisión. En la mayoría de estudios publicados durante las pasadas décadas la terapia postremisión era menos intensa, originando curaciones solo en raras ocasiones, con el objetivo más bien de posponer la recaída inevitable. Hasta hace aproximadamente 5 años que se ha intentado terapia postremisión o también denominada de consolidación más intensiva en periodos cortos con diferentes intervalos de tiempo, en estos estudios el tiempo de seguimiento es relativamente corto, pero entre 37% y 47% de pacientes permanecen en remisión a 2 años.

Los resultados de estudios en donde dosis altas de Ara-C ha

sido incorporado como terapia de primera línea son muy prometedores, aunque el número de pacientes es relativamente pequeño y el tiempo de seguimiento es corto, la proporción de pacientes que continúan en remisión a 2 años es de 55% a 62%, siendo mayor que lo obtenido con esquemas de quimioterapia convencional (60, 61, 62, 63).

Transplante de Médula Osea en las leucemias agudas

Durante las pasadas décadas, el transplante de médula ósea ha progresado sustancialmente como tratamiento para la leucemia mieloblástica y linfoblástica, aproximadamente 6,000 individuos a nivel mundial han sido transplantados con este tipo de padecimiento (2). Los principios del transplante de médula ósea se basaron en que las dosis de quimioterapia y radioterapia que pudiesen ser administradas para erradicar la leucemia son muy limitadas por la toxicidad a la médula ósea normal y sobre todo si dosis potencialmente curativas pueden ser administradas si se dispone de un donador de médula ósea para salvar al paciente de una muerte yatrogénica, tres tipos de trasplante se han utilizado: el transplante de médula ósea alogénica, singénica y de médula ósea autóloga criopreservada durante la remisión (2, 68).

Transplante de médula ósea en la leucemia mieloblástica

El transplante de médula ósea ha emergido como una terapia importante para la leucemia mieloblástica y como el tratamiento de elección para algunos pacientes con circunstancias clínicas

definidas. Inicialmente el trasplante de médula ósea en la leucemia mieloblástica se llevó a cabo en pacientes con enfermedad resistente avanzada, o en quienes la quimioterapia de inducción fallaba para conseguir la remisión o en recaída. Los pacientes se someten a un régimen preparativo generalmente con quimioterapia sola o con irradiación corporal total, que comúnmente consiste; ciclofosfamida a dosis altas (120 a 200 mg/kg) combinado con 9,000 rads de irradiación corporal total (68, 69). Cuando el donador de la médula ósea es de un gemelo idéntico, la sobrevida a largo plazo es de un 30% y si el donador es un hermano HLA idéntico, el promedio es de un 10% a 20% de sobrevida libre de enfermedad 3 a 12 años, estos resultados fueron superiores a los conseguidos con quimioterapia convencional en pacientes con leucemia mieloblástica de las mismas características que los transplantados (70). La principal causa de fracaso con el trasplante de médula ósea es el promedio elevado de recaída leucémica (60 a 80%) y aproximadamente un tercio de pacientes mueren por complicaciones relacionadas al trasplante (68, 69, 70).

Mejores resultados se han obtenido cuando el trasplante de médula ósea se lleva a cabo durante la remisión y las razones para esto son: la carga de células leucémicas es mínima; las células leucémicas pueden ser menos refractarias al régimen preparativo y además el paciente se encuentra en mejores condiciones clínicas para ser sometido al trasplante (68, 70).

Los resultados de Seattle en 200 pacientes con leucemia mieloblástica, quienes fueron transplantados en remisión completa,

informan de una sobrevida libre de enfermedad de 51% de 6 a 10 años después del trasplante, siendo principalmente mejores en menores de 20 años de edad 70%, y en mayores de 20 años de edad 41%, datos similares han sido informados por el Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (71). Existen controversias con respecto a si pacientes con leucemia mieloblástica y un donador disponible el trasplante de médula ósea debería ser llevado a cabo en primera remisión completa, ya que los resultados obtenidos con quimioterapia sola en primera remisión completa más trasplante de médula ósea en primera recaída son iguales a los obtenidos con trasplante de médula ósea en primera remisión completa (71). En tanto no se cuente con estudios aleatorios controlados, con los datos disponibles se sugiere que para pacientes menores de 20 años de edad con leucemia mieloblástica el trasplante de médula ósea se debe llevar a cabo en primera remisión completa, mientras que para pacientes mayores de 20 años de edad, en quienes el riesgo de complicaciones relacionados al trasplante son mayores, este debería realizarse hasta la primera recaída leucémica (71). Hay considerable interés en el trasplante de médula ósea autóloga, en donde la médula ósea es colectada y criopreservada mientras el paciente está en remisión, este tipo de trasplante es aplicable sobre todo en aquellos pacientes que no cuentan con donador HLA idéntico y además se evita en gran parte el desarrollo de las complicaciones, con el inconveniente que el promedio de recaída excede al 90 % a los 3 años del trasplante (68).

Transplante de médula ósea en la leucemia linfoblástica

A diferencia de la leucemia mieloblástica en la leucemia linfoblástica el transplante de médula ósea es más controversial por el avance que existe en cuanto a la quimioterapia, incluso para la leucemia linfoblástica de alto riesgo, en la leucemia linfoblástica refractaria a la quimioterapia se ha conseguido curación con el transplante de médula ósea singénica o alogénica, de 46 pacientes que recibieron transplante de médula ósea con leucemia linfoblástica refractaria en Seattle, 5 permanecen libre de enfermedad 11 a 14 años después, aunque cerca del 30% de los pacientes mueren por complicaciones relacionadas con el transplante, el problema principal sigue siendo la recaída leucémica hasta en un 65%, pero estos resultados son mejores que los reportados con quimioterapia de salvamento convencional (68). Johnson y colaboradores informaron en un estudio prospectivo y comparativo entre transplante de médula ósea en 24 niños en segunda o subsecuente remisión completa y 21 con quimioterapia; el transplante fue claramente más benéfico, 8 de 24 transplantados permanecen en remisión completa 6 a 9 años después del transplante, mientras que los del grupo de quimioterapia los 21 con recaída (72). Para los pacientes adultos con leucemia linfoblástica se están llevando a cabo estudios prospectivos aleatorios, del tipo de los propuestos para pacientes con leucemia mieloblástica, para determinar si el transplante es más benéfico que la quimioterapia durante la primera remisión completa seguido del transplante en primera recaída o en segunda remisión completa, en tanto no se

disponga de tales estudios el trasplante de médula ósea en adultos con leucemia linfoblástica deberá llevarse a cabo hasta la primera recaída leucémica (68). El trasplante de médula ósea está resultando ser un tratamiento efectivo para la leucemia aguda, pero conlleva tiene riesgos substanciales para el receptor y está asociado con un gran número de serias complicaciones. La quimioterapia y radioterapia usada para el régimen preparativo resulta tóxico para los tejidos normales, ocasionando mucositis severa de tubo digestivo, puede ocurrir enfermedad venooclusiva hepática, pneumonitis, falla cardíaca, leucoencefalopatía, cistitis hemorrágica, 5 a 10 % de los pacientes mueren por complicaciones tempranas en esta etapa (68, 69). La enfermedad injerto contra huésped es otra complicación importante del trasplante de médula ósea alogénica, la biología, características clínicas y tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda o crónica se está investigando intensamente, aproximadamente la mitad de los individuos afectados mueren como una consecuencia directa de ésta o infecciones asociadas. Hay un período de inmunodeficiencia severa posterior al trasplante, las dosis altas de quimioterapia y radioterapia virtualmente abaten el sistema inmune del receptor, durante los primeros 4 a 6 meses cursan con función deficiente de células T y B, con predisposición a una variedad de infecciones oportunistas, el citomegalovirus es el más frecuente en un 40 a 80% de los casos, las infecciones bacterianas son a menudo frecuentes, también las infecciones micóticas ocurren en un gran número de pacientes y con mayor riesgo de mortalidad por la dificultad en el

diagnóstico y opciones limitadas de tratamiento, los hongos más frecuentemente involucrados son *Cándida* y *Aspergillus* y más raro *Criptococo*, *Histoplasma* y *Coccidioides* (68, 73).

Linfomas no Hodgkin

Definición e Historia

Los linfomas no Hodgkin tradicionalmente se consideran tumores del sistema linfático y más recientemente como neoplasias sólidas del sistema inmune, constituidos de diferentes tipos celulares, cada uno con apariencia microscópica particular e historia natural única, la mayoría responde bien a la quimioterapia y radioterapia pero con potencial de respuesta diferente para cada tipo celular (1, 74).

En 1832, Thomas Hodgkin publicó el primer tratado sobre neoplasia linfática primaria, este trabajo derivó de hallazgos clínicos y de autopsias de 7 casos, posteriormente Virchow en 1846 hizo la distinción entre linfoma y leucemia y acuñó el término linfoma y linfosarcoma, Billroth, en 1871 fue el primero en usar el término linfoma maligno, en 1865 Samuel Wilks en una serie de 11 casos consideró distintivo el estudio original de Hodgkin y otorgó el epónimo como Enfermedad de Hodgkin. Sternberg, en 1898 y Reed, en 1902 describieron las características histopatológicas de la enfermedad de Hodgkin, haciendo notar la presencia de células gigantes anormales las que hoy en día son las designadas células Reed-Sternberg (1).

La descripción de subtipos histológicos llega con la

aplicación del término de sarcoma de célula reticular por Oberling en 1928 y Roulet en 1930, Brill en 1925 y Symmers en 1927 describieron la hiperplasia linfoide folicular gigante, ahora denominado linfoma nodular o folicular. Con base en principios más simples cada vez se fueron incrementando mayores detalles y precisión y un sistema de clasificación fue desarrollado a partir de Gall y Mallory en 1942, Gall y Rappaport en 1958 y Rapaport en 1966. Durante la década de los 70s hubo grandes avances en la terapéutica de los linfomas y se encontró una buena correlación clínica con el sistema de clasificación de Rappaport. Durante esa misma década la validez de este sistema de clasificación fue cuestionado con el estudio de nuevos métodos (1, 74, 75).

Epidemiología

Los linfomas ocupan cerca del 3% de todos los cánceres en los Estados Unidos. La incidencia mundial de los linfomas varía grandemente, en los Estados Unidos es de 6.5 en 100,000 habitantes, mientras que en ciertas áreas de Polonia es de 1 en 100,000 habitantes. Se ha visto considerable variación racial y geográfica en la incidencia así como el subtipo histológico e inmunológico, en Estados Unidos el linfoma folicular es el tipo más común, mientras que en Japón y Jamaica predomina el linfoma de células T, este hecho sugiere el posible papel de ciertos factores endémicos, tales como; agentes infecciosos, factores genéticos que no pueden ser totalmente disociados de esta observación. En cuanto al sexo hay predominio en hombres y es mayor en blancos que en negros, la

incidencia promedio por edades muestra un pico antes de la adolescencia, una disminución importante durante ésta y un incremento logarítmico con el incremento de la edad (1,76,77).

Etiología y Patogénesis

La etiología de los linfomas permanece desconocida, pero la heterogeneidad de estas neoplasias sugiere que incluye una variedad de factores tales como:

Virus

Los retrovirus han llegado ser una importante área de investigación como agentes causales de linfomas, a partir de que el virus HTLV-1 fue encontrado estar asociado con el linfoma/leucemia de células T adulto. Un linfoma común de ciertas áreas geográficas del Japón y del Caribe, en forma similar el HTLV-V, se ha asociado recientemente con varios casos de micosis fungoides y otros linfomas de células T (78, 79, 80). En el linfoma de Burkitt africano y el linfoma de Burkitt asociado al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, el virus Epstein-Bar (EB) parece jugar un papel importante en el desencadenamiento de la enfermedad, el virus EB se une a receptores de superficie específico, la glicoproteína CD21 que es también el receptor para el componente del complemento C3d sobre linfocitos B, la unión del virus EB actúa como un estímulo mitogénico policlonal para las células B; en parte por la expresión estimulante del receptor CD23 para un factor de crecimiento para células B, así como a la elaboración de un factor autócrino relacionado con el crecimiento (81, 82).

Factores Inmunológicos

Pacientes con inmunodeficiencia de tipo primario tales como: ataxia-telangiectaxia, inmunodeficiencia variable común, síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiencia de IgA e inmunodeficiencia combinada severa se estima que tienen un riesgo incrementado de 100 veces para el desarrollo de cáncer, 2/3 partes de éstos son linfomas. Estados de inmunodeficiencia secundarias como por el uso de quimioterápicos en la enfermedad de Hodgkin, en pacientes transplantados de médula ósea, corazón o riñones y en la enfermedad injerto contra huésped (75, 83).

En ciertos casos de desórdenes autoinmunitarios; como en la tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide el riesgo de linfoma se incrementa 3 veces más, así como con el uso de azathioprina para el control de estos padecimientos (84, 85).

La estimulación antigénica crónica conduce a un estado de linfoproliferación y es probable que al igual que los virus, los organismos bacterianos también puedan estar implicados en algunos casos como el linfoma intestinal primario del mediterráneo, una condición frecuente en el medio oriente, que precede de un desorden intestinal benigno que puede ser tratado con tetraciclina y que pueden desarrollar linfoma aproximadamente el 80% de los casos no tratados (86).

Asociación con otras enfermedades

Pacientes con enfermedad celiaca o enteropatía con

sensibilidad al gluten desarrollan linfoma en un rango de 5 a 10%, otros desórdenes intestinales con riesgo elevado a desarrollar linfoma son la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, además de algunos otros como la sarcoidosis, lepra, esquistosomiasis y la insuficiencia renal crónica (87).

Clasificación

Existen por lo menos 6 sistemas diferentes de clasificación que se utilizan para los linfomas no Hodgkin. Esta diversidad de sistemas de clasificación es responsable de la mayor parte de confusión que existe en esta enfermedad. En un intento para uniformar el lenguaje para nombrar a los linfomas, un comité organizado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos le fue asignado la tarea de estudiar en 1,175 casos de linfomas en pacientes no tratados previamente, utilizando las clasificaciones existentes. El estudio concluyó que todas las clasificaciones mostraban una adecuada correlación con la sobrevida, pero ninguna fue superior. El consenso de clasificaciones se le llamó Nueva Formulación Internacional de los Expertos, New Working Formulation (NWF) publicada en 1982 y definió un esquema de clasificación de los Linfomas no Hodgkin que debería ser clínicamente aplicable y científicamente segura y reproducible, este sistema es puramente morfológico, utiliza como base la microscopía de luz y divide a los linfomas no Hodgkin en tres categorías principales de bajo, intermedio y alto grado de malignidad. Una comparación del sistema de clasificación de la NWF

y el sistema de clasificación de Rapaport que es el sistema de clasificación comúnmente usada en los Estados Unidos se muestra en la tabla 3 (88, 89, 90, 91).

En general el sistema de clasificación de la NWF tiene las siguientes ventajas: proveer buena correlación entre el tipo histológico y el curso clínico, no requiere de marcadores inmunológicos permitiendo amplia aplicación en todas las instituciones. Entre sus desventajas se encuentran la falta de marcadores inmunológicos, no reconoce una entidad conocida como linfoma centrocítico difuso de la clasificación de Kiel y no reconoce la variante de linfoma linfocítico pequeño en su fase acelerada que no se comporta como un linfoma de bajo grado de malignidad. Finalmente, otros de los defectos es la inclusión del linfoma inmunoblástico entre los de alto grado de malignidad, esto ha sido criticado por que su curso clínico y sobrevida media no parecen ser significativamente diferentes de los otros linfomas de células grandes considerados de grado intermedio de malignidad. Actualmente existen otros dos subtipos histológicos de linfomas no Hodgkin que no están incluidos en la clasificación de la NWF que son: El linfoma linfocítico intermedio de la zona del manto; este linfoma se compone de linfocitos pequeños con inmunofenotipo de células B, se ha reportado que tiene un buen pronóstico y se considera que es análogo al linfoma centrocítico de la clasificación de Kiel y con el linfoma difuso de células pequeñas hendidas de la NWF. Otro subtipo histológico es el linfoma de células B monocitoide, recientemente descrito, representa el

TABLA 3
 SISTEMA DE CLASIFICACION COMPARATIVA
 NUEVA CLASIFICACION DE LOS EXPERTOS-RAPPORT

Nueva clasificación o formulación internacional de los expertos	Rapport
I Bajo grado de malignidad a linfoma maligno (LM), de linfocitos pequeños compatible con LLC plasmocitoides b LM, folicular, predominantemente de células pequeñas hendidas con áreas difusas con esclerosis c LM, folicular mixto de células pequeñas hendidas y de células grandes con áreas difusas con esclerosis	Linfocítico bien diferenciado Modular, linfocítico pobremente diferenciado Modular; mixto
II Grado Intermedio de malignidad d LM, folicular predominantemente de células grandes con áreas difusas con esclerosis e LM, difuso (de células pequeñas hendidas con esclerosis) f LM, difuso, mixto de células pequeñas y de células grandes con esclerosis con un componente de células epiteloides g LM, difuso, de células grandes de células hendidas de células no hendidas con esclerosis	Modular histiocítico Difuso, linfocítico pobremente diferenciado Difuso Mixto Difuso Histiocítico
III De alto grado de malignidad h LM, de células grandes, inmunoblástico plasmocitoides de células claras polimorfo con un componente de células epiteloides i LM, linfoblástico con circunvoluciones, sin circunvoluciones j LM, de células pequeñas no hendidas linfoma de Burkitt con áreas foliculares	Difuso, histiocítico Linfoblástico con circunvoluciones sin circunvoluciones Difuso indiferenciado Burkitt no Burkitt
IV Misceláneos compuesto micosis fungoides plasmocitoma extramedular no clasificables y otros	Mismos términos

LLC leucemia linfocítica crónica
 LM linfoma maligno
 (Cancer, 1982).

equivalente linfomatoso de linfocitos B monocitoides encontrados en nódulos reactivos, particularmente en la linfadenitis toxoplásmica y linfadenopatía relacionada con el SIDA, las células monocitoides son morfológicamente similares a las de la leucemia de células pilosas y estudios inmunológicos han mostrado características fenotípicas comunes. Clínicamente, este tipo de linfoma se comporta como el linfoma de bajo grado de malignidad y al igual que estos puede progresar a un linfoma de alto grado de malignidad (91).

Citogenética y biología molecular de los linfomas

Las células malignas en muchos pacientes quienes tienen leucemia, linfoma u otra neoplasia hematológica han adquirido anormalidades cromosómicas en una forma clonal, se han reconocido anormalidades citogenéticas específicas y algunas veces únicamente asociadas con ciertos subtipos morfológicos de leucemia o linfoma. La detección de estas anormalidades citogenéticas recurrentes pueden ser útiles para establecer el diagnóstico correcto e información de importancia desde el punto de vista pronóstico (92, 93, 94, 95). Recientemente se ha mostrado que estas anomalías jugando un papel integral en el proceso de transformación maligna por análisis detallado sobre la secuencia del DNA que están localizados en los puntos de rupturas cromosómicas de las translocaciones recurrentes en las leucemias y linfomas. Así mismo, se ha determinado que los genes localizados en estos sitios son proto-oncogenes, que son el resultado de la mutación genética

inducida por rearrreglo cromosómico, la función del gen se altera convirtiéndose en un oncogén, como ejemplos son las translocaciones observadas en el linfoma de Burkitt y en la leucemia granulocítica crónica (92, 94, 96).

El 90% de los casos de linfoma de células pequeñas no hendidas; ambos Burkitt y no Burkitt, muestran una translocación característica conocida como $t(8; 14)(q24; q32)$ y una pequeña proporción 10 a 20% de casos tienen una variante $t(2; 8)$ o $t(8; 22)$. El punto de ruptura en los cromosomas 14, 2 y 22 contienen los genes que codifican para las cadenas pesadas kappa y lambda, el cromosoma 8 está involucrado en ambos; tanto en la translocación típica como en las variantes, la región afectada del cromosoma 8 banda q24 contiene el oncogén c-myc. Probablemente como un resultado de la yuxtaposición del oncogen c-myc, con un gen de inmunoglobulina, ocurre activación del c-myc y disregulación de la transcripción, conduciendo a un incremento en la producción de la proteína c-myc, la cual parece estar involucrada en el control de la replicación del DNA, esta expresión anormal puede ser el resultado de la proliferación no restringida de las células B que contienen estas translocaciones cromosómicas. La alteración de la expresión c-myc es importante en la patogénesis de las neoplasias de células B (94, 95, 96).

Una anomalía citogenética común en el linfoma folicular es la $t(14; 18)(q32; 21)$, aproximadamente 65 a 85% de linfomas foliculares muestran esta translocación, el cromosoma 14 q32 contiene los genes que codifican para las cadenas pesadas de las

inmunoglobulinas, lo que indica que el linfoma folicular se deriva de células B. Tsujimoto y colaboradores, clonaron la secuencia de DNA derivado del cromosoma 18q21 designado como bcl-2, este gen bcl-2 es activado y disregulado por la yuxtaposición con el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas del cromosoma 14q32. La significancia clínica del bcl-2 no ha sido determinada (97).

En el linfoma linfocítico pequeño la anomalía citogenética más común es la trisomía 12 y aproximadamente el 10% de los casos muestran una translocación designada como t(11; 14)(q13;q32), esta última anomalía citogenética se ha encontrado en otros subtipos histológicos de linfomas; tales como el linfoma de células grandes y centrocítico difuso, el pronóstico de los pacientes con esta translocación es muy pobre (98).

La t(2; 5)(p23; q35), se encuentra usualmente en el linfoma de células grandes Ki-1, esta entidad es por lo regular en linfomas de células T y morfológicamente semejan a histiocitosis maligna (99).

La reacción de cadena de polimerasa, fue usada originalmente en el diagnóstico prenatal de la anemia de células falciformes, esta técnica reproduce en forma geométrica múltiples copias de una copia existente, expandiendo el número de secuencias de DNA anormal un millón de veces, es tan sensible que puede detectar 1 en 100,000 células que portan alguna anomalía citogenética, con esta técnica se ha encontrado que pacientes en estadios tempranos de linfoma folicular presentan células neoplásicas circulantes y muchas muestras de sangre periférica de pacientes en supuesta remisión completa muestran persistencia de células con t(14; 18),

tomando en cuenta estos hallazgos la aplicación de esta técnica sería necesaria para definir la curación (94, 95, 101).

Cuadro clínico

La heterogeneidad clínica y patológica de los linfomas no Hodgkin hacen difícil generalizar las características clínicas de los diferentes subtipos, virtualmente todos los pacientes se presentan con crecimiento de nódulos linfoides o tumores en sitios extranodales y síntomas sistémicos, los nódulos linfoides afectados generalmente no son dolorosos, son de consistencia ahulada y las cadenas más comúnmente involucradas son cervicales, seguido por inguinales, axilares y sitios múltiples (1). Los síntomas sistémicos incluyen; fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso; estos síntomas son más comunes en linfomas difusos y en estados avanzados de la enfermedad, otros síntomas menos frecuentes que pueden presentarse son: dolor abdominal, fatiga, adenopatías dolorosas, disfagia, tos, dolor óseo, edema y prurito generalizado y otros síntomas de acuerdo al órgano involucrado, existen ciertas características clínicas y evolución de acuerdo al subtipo histológico de linfoma. La presentación del linfoma extranodal puede ser primario o simultáneamente con la afección nodal en el momento del diagnóstico o puede ocurrir durante la evolución de la enfermedad, los sitios extranodales de afección primaria más comunes son: anillo de Waldeyer, tubo digestivo, hueso, piel, pulmones, glándulas salivales, tiroides, testículos y glándulas mamarias. La participación de bazo, hígado, médula ósea y sistema

nervioso central ocurre más comúnmente junto con la afección nodal en el momento del diagnóstico (1, 74, 75).

Diagnóstico

El diagnóstico de linfoma se establece mediante el cuadro clínico y la examinación histopatológica del ganglio linfático o especimen del sitio extranodal en caso del linfoma extralinfático primario (1, 74, 75).

Estadificación

Una vez que se ha establecido el diagnóstico histopatológico definitivo de linfoma no Hodgkin, antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe ser sometido a algunos procedimientos destinados a determinar la extensión del tumor. Como se mencionó los linfomas no Hodgkin son un grupo diverso de neoplasias linfoides con remarcables diferencias en la presentación clínica; pronóstico y respuesta a la terapéutica, lo que hace imposible recomendar un patrón uniforme para estadificación de la enfermedad que pueda ser aplicado a todos los pacientes. El sistema de estadificación de Ann Arbor desarrollada en 1971 para la Enfermedad de Hodgkin, es el sistema de estadificación más aceptada para los linfomas no Hodgkin. Los detalles de esta clasificación se muestran en la tabla 4. La evaluación inicial incluye una historia clínica y exploración física completa con puntos de interés particular tales como; presencia de síntomas sistémicos, síntomas sugestivos de participación extralinfática, evaluación de todas las regiones

ganglionares incluyendo; epitrocleares, preauriculares, occipitales, femorales y poplíteos, la presencia de hepatoesplenomegalia que debe ser determinada en el examen físico, así como la evaluación de la presencia de linfoma a nivel de piel, tiroides, glándulas salivales, anillo de waldeyer y huesos (74, 75, 102). Los estudios de laboratorio deben incluir una biometría hemática completa con examinación del extendido de sangre periférica para búsqueda de células linfomatosas, pruebas de funcionamiento hepático y renal, ácido úrico, nivel sérico de deshidrogenasa láctica como signo de carga tumoral y como valor pronóstico. Las enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina elevadas pueden ser un signo de infiltración hepática o de hueso y se debe realizar evaluación de médula ósea por aspirado y biopsia. De un 30 a un 40%, de todos los pacientes se les documenta infiltración a este nivel en el momento del diagnóstico, la incidencia varía con cada subtipo histológico de linfoma al igual que la participación del sistema nervioso central, el examen del líquido cefaloraquídeo como procedimiento de estadificación inicial se realiza principalmente en el linfoma de Burkitt y no Burkitt y en el linfoma linfoblástico. Los estudios radiológicos para la estadificación incluyen; tele de tórax PA y lateral con la que se detecta en su gran mayoría la presencia de enfermedad intratorácica. La linfangiografía es otro estudio radiológico para evaluar abdomen que tiene una sensibilidad y especificidad del 85% a 90%, para evaluación linfangiográfica de nódulos linfoides ilíacos y paraórticos, pero no es tan confiable para evaluar los

ganglios localizados en la porción superior del abdomen como los del hilio esplénico; porta-hepáticos, celiacos y mesentéricos y subestima frecuentemente el tamaño del tumor. La tomografía axial computarizada es un estudio útil y a su vez complementario de la linfangiografía en la evaluación sobre todo del hemiabdomen superior y a su vez detecta extensión extraganglionar sobre todo de hígado, bazo y riñones. Existen otros estudios radiológicos auxiliares, que sólo se deben realizar de acuerdo a la sospecha clínica y el subtipo histológico de linfoma (102).

Factores Pronóstico

Desafortunadamente el sistema de estadificación de Ann Arbor no provee información pronóstica y terapéutica satisfactoria en los linfomas no Hodgkin, el pronóstico de éstos depende más bien de algunos factores que actualmente se han reportado tales como: el subtipo histológico de linfoma, carga tumoral, número de sitios ganglionares y extraganglionares afectados, nivel de deshidrogenasa láctica y beta-2 microglobulina séricas.

Tratamiento

Radioterapia

Los linfomas no Hodgkin son muy radiosensibles, pero su uso en este tipo de neoplasia es muy limitado, debido a que los pacientes con enfermedad verdaderamente localizada son muy escasos, algunos investigadores sugieren que para los pacientes con estadios clínico I y IIA determinado por laparotomía exploradora se puede utilizar

TABLA 4

SISTEMA DE ESTADIFICACION DE ANN ARBOR

- Estadio 1: Participación de una sola región nodal (1) o un solo sitio extralinfático (1E).
- Estadio 11: Participación de dos o más regiones nodales sobre el mismo lado del diafragma (11) o participación localizada de un sitio extralinfático y una o más regiones nodales sobre el mismo lado del diafragma.
- Estadio 111: Participación de regiones nodales linfoides en ambos lados del diafragma, donde también puede ser acompañado por participación extralinfática localizada (111E) o participación esplénica (111S) o ambos (111ES).
- Estadio 1V: Participación diseminada de uno o más órganos o tejido extralinfático, con o sin enfermedad nodal linfóide asociada.
- Síntoma A : asintomático
B : fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso mayor del 10% en los seis meses previos.

Cancer Research, 1971

radioterapia solamente y se ha visto que induce remisión completa duradera, no obstante otros autores recomiendan que los linfomas no Hodgkin deben ser manejados con quimioterapia independientemente del subtipo histológico y estadio clínico en el que se encuentren (74).

Quimioterapia

Los linfomas no Hodgkin al igual que con la radioterapia responden bien a agentes quimioterápicos y existe una gran variedad de drogas que son empleadas para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin de acuerdo al subtipo histológico.

Linfomas de bajo grado de malignidad

Este tipo de linfoma es el más común en pacientes de edad avanzada y por lo regular se encuentra en estadio IV en el momento del diagnóstico, de acuerdo a la historia natural de esta variedad de linfoma puede requerir o no quimioterapia durante la presentación, en los pacientes con enfermedad más rápidamente progresiva y que se acompañan de síntomas sistémicos la quimioterapia paliativa está indicada, usualmente con un solo agente alquilante del tipo del clorambucil o bien en combinación con prednisona, estos agentes producen respuesta parcial o remisión completa en aproximadamente 65% de los pacientes (74). A su vez existen regímenes de combinación de quimioterapia poco tóxica como el uso de ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), o el uso de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona

(CHOP). En algunos estudios comparativos de un solo agente contra quimioterapia multidroga no se ha demostrado diferencia en el beneficio terapéutico a largo plazo (103, 104).

Linfomas de grado intermedio de malignidad

El linfoma de células grandes difuso es el más común de este grupo, con un comportamiento agresivo que requiere regímenes de quimioterapia combinada en seguida del diagnóstico. Antes de 1960, este grupo de linfomas tenían un pronóstico muy pobre, inicialmente se utilizaba para su tratamiento un solo agente quimioterápico, llegándose a presentar remisiones completas en muy raras ocasiones y la mayoría de pacientes fallecían a un año del diagnóstico, posteriormente con los resultados obtenidos con quimioterapia en estadios avanzados en la enfermedad de Hodgkin, se propuso el uso de un regimen similar al de ciclofosfamida, oncovin, procarbazona y prednisona (C-MOPP) en donde el citosan fue substituido por mostaza nitrogenada, de 24 pacientes tratados originalmente con este esquema, 46% consiguieron una remisión completa y 37% permanecieron en remisión completa después de 5 años de seguimiento (105). La introducción de la adriamicina representó un avance importante en la quimioterapia de los pacientes con cáncer. La combinación de ciclofosfamida, adriamicina, oncovin y prednisona (CHOP), ha sido usado extensamente en el tratamiento del linfoma de células grandes y aún permanece como el tratamiento más empleado hasta la actualidad (106). El grupo oncológico del sudoeste de los Estados Unidos, en un estudios de 418 pacientes empleando el

régimen CHOP, reportó una remisión completa promedio de 53%, de los cuales el 30% de los pacientes tratados permanecen en remisión completa sostenida después de 12 años de seguimiento (107).

Otro régimen originado en el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, para estos subtipos de linfomas fue el empleo de: bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona (BACOP), y fue uno de los primeros regímenes de quimioterapia que utilizaron drogas secuenciales alternando mielosupresoras y no mielosupresoras, de 32 pacientes tratados con este esquema inicialmente 48%, consiguieron remisión completa y 34% de todos los pacientes incluidos fueron aparentemente curados.

En la Universidad de Chicago se han empleado para esta variedad de linfomas ciclofosfamida, oncovin, methotrexate, leucovorín y arabinósido de citosina (COMLA) régimen que incluye antimetabolitos, originalmente fueron tratados con este esquema 42 pacientes, 55% consiguieron remisión completa y 48% con una sobrevida libre de enfermedad a 10 años de seguimiento (74).

En los regímenes de quimioterapia de primera generación ya mencionados hubo un avance importante en el tratamiento de los linfomas de grado intermedio de malignidad, pero la mayoría de paciente morían de esta enfermedad y ante este hecho, se fueron desarrollando los regímenes de quimioterapia de segunda generación en la década de los 70 y los de tercera generación en la década de los 80 con la finalidad de mejorar el promedio de remisión completa y subsecuente promedio de curación; a través del uso alternado de drogas mielosupresoras y no mielosupresoras, así como la exposición

temprana de varios agentes quimioterápicos a las células tumorales para evitar resistencia a las drogas de acuerdo a la hipótesis propuesta por Goldie y Coldman (108). Con los regímenes de segunda y tercera generación al parecer los resultados son mejores que los conseguidos con el régimen CHOP, aunque es importante mencionar que son resultados de estudios aislados de una sola institución y no como ensayos clínicos controlados. Recientemente el grupo Oncológico del Sudoeste completó una serie de estudios fase II en un grupo cooperativo en donde comparó los regímenes de methotrexate, bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, oncovin y decadron (m-BACOP), Prednisona, adriamicina, ciclofosfamida, etopósido, citarabina, bleomicina, oncovin y methotrexate (ProMACE-Cyta-BOM) y de methotrexate, adriamicina, ciclofosfamida, oncovin, prednisona y bleomicina (MACOP-B), este estudio piloto mostró un promedio de remisión completa de 65% y es importante señalar que este promedio de respuesta no es marcadamente diferente del promedio de respuesta completa con el régimen CHOP de estudios cooperativos, cabe mencionar que con los regímenes más agresivos hay una morbilidad y mortalidad por la toxicidad de quimioterápicos de aproximadamente 4 a 5%. Con base en lo reportado, no existen en la actualidad estudios comparativos aleatorizados de los diferentes regímenes de quimioterápicos como tratamiento de elección para este subgrupo de linfomas (109, 110).

Linfomas de alto grado de malignidad

Este grupo está comprendido por el linfoma inmunoblástico,

Burkitt y no Burkitt y el linfoblástico. Los pacientes con linfoma inmunoblástico reciben esquemas de quimioterapia similar a los empleados para los otros subtipos de linfomas de células grandes difusos (109, 110). Los otros dos subtipos se presentan con mayor frecuencia en niños, en los que existe mayor experiencia en cuanto a su manejo. De los estudios disponibles en pacientes adultos con linfoma linfoblástico, es claro que con esquemas convencionales los resultados son poco alentadores y con regímenes de quimioterapia semejantes a los utilizados en leucemia linfoblástica que comprenden fase de inducción intensiva, consolidación, mantenimiento y profilaxis a sistema nervioso central resultan ser más benéficos (111). El linfoma de Burkitt es una de las pocas enfermedades malignas en donde la cirugía juega un importante papel para la detumorización cuando se encuentra localizado, previo a la quimioterapia, el linfoma de Burkitt es muy sensible a la quimioterapia y en particular a la ciclofosfamida. Burkitt fue capaz de conseguir remisiones completas en la mayoría de sus pacientes después de 1 a 2 dosis altas de ciclofosfamida pero por períodos muy cortos, al parecer por la aparición de nuevas clonas de células resistentes a la droga, con el uso de quimioterapia combinada que incluye ciclofosfamida, methotrexate, arabinósido de citosina y adriamicina se han informado remisiones completas más duraderas (74).

Alteraciones inmunes en el huésped inmunocomprometido con neoplasias hematológicas y por complicaciones de la quimioterapia

La piel y las superficies mucosas constituyen el mecanismo de defensa primario del huésped contra la invasión de microorganismos endógenos y exógenos. La integridad de esta barrera puede ser rota por la misma neoplasia o por el tratamiento como radioterapia o quimioterapia que pueden inducir dermatitis o mucositis, estas lesiones sirven como un foco de infección local y una puerta de entrada para la invasión sistémica. Los neutrófilos y los monocitos-macrófagos son la principal defensa celular contra muchas bacterias y hongos. Los pacientes con leucemia aguda por lo regular cursan con neutropenia severa (menor de 500 neutrófilos $\times mm^3$) agravada aún más por la quimioterapia durante tiempo prolongado, siendo un factor de riesgo muy importante para infecciones bacterianas y sobre todo de tipo micótico. En los pacientes con cáncer, además del defecto cuantitativo de neutrófilos, cursan con anomalías funcionales de los neutrófilos tales como: defecto en la quimiotaxis; en la fagocitosis; la capacidad bactericida y la generación de radicales superóxidos que acompañan a la fagocitosis. Así mismo la quimioterapia de la leucemia y linfomas pueden también producir defectos funcionales de los neutrófilos, por ejemplo los corticosteroides disminuyen la fagocitosis y la migración de neutrófilos, la combinación de vincristina, prednisona, L-asparaginasa, 6-Mp y methotrexate producen una disminución significativa de la capacidad fagocítica y bactericida de los

neutrófilos, esto mismo también se ha visto en pacientes posterior a radioterapia craneoespinal en pacientes con leucemia. El sistema monocito-macrófago provee capacidad fagocítica residual durante periodos de neutropenia grave, siendo éstos más resistentes a la quimioterapia citotóxica, el macrófago activado se asocia con linfocitos T como un efector de la inmunidad mediada por células y sirve como defensa importante para mycobacterias, listeria, brucella, varios hongos, protozoarios y virus. Los pacientes con linfomas cursan con alteraciones significativas de la inmunidad celular, presentan disminución de la respuesta a la fitohemaglutinina, disminución en la producción de linfocinas, anergia y otros defectos que más tarde son agravados por la quimioterapia, haciendo a tales pacientes más susceptibles a ciertas infecciones virales, como herpes zoster o a infecciones micóticas como criptococo.

La quimioterapia citotóxica tiene efectos adversos importantes sobre la función de las células T y B, dando lugar a disminución de la actividad opsonizante, aglutinación inadecuada, lisis de bacterias y neutralización deficiente de toxinas bacterianas. Así mismo, varios componentes del complemento son importantes para el mecanismo de defensa del huésped, incluyendo opsonización, quimiotaxis, generación de anafilotoxinas y actividad bactericida sérica. Las secuelas infecciosas específicamente relacionadas a complemento no se han descrito en pacientes con cáncer (112, 113, 114).

El bazo sirve como un filtro mecánico eficiente y como origen

de la actividad opzonizante temprana en una infección. Los pacientes esplenectomizados manifiestan disminución de la producción de anticuerpos, de tuftsina, (péptido promotor de la fagocitosis) disminución de los niveles de IgM y properdina y como consecuencia tienen un riesgo incrementado de septicemia, usualmente con gérmenes capsulados tales como estreptococo pneumonie, neiseria meningitidis, haemophilus influenzae, con gran número de microorganismos en la circulación sanguínea y con una mortalidad muy elevada (115).

Otro factor que contribuye a la pérdida de la integridad intertegumentaria, barreras mucosas, disminución de la migración de neutrófilos, de la fagocitosis y depresión de la función linfocitaria, es la desnutrición que frecuentemente se asocia en los pacientes con cáncer, además de los anteriores tenemos también a la trombocitopenia como consecuencia de la neoplasia y agravada por la quimioterapia, que da lugar a hemorragia local sirviendo como foco infeccioso local y como vía de entrada sistémica (116).

Infecciones Micóticas en Pacientes con Neoplasias Hematológicas

La causa de muerte más frecuente en pacientes con cáncer en general y neoplasias hematológicas en particular es el proceso infeccioso. A medida que el tratamiento antineoplásico ha mejorado, se ha incrementado la sobrevivencia global de los pacientes con esas patologías pero también han aumentado los efectos de inmunodepresión, lo que ha producido a su vez una mayor severidad y frecuencia de las complicaciones infecciosas (117). Conforme los esquemas de tratamiento antibacteriano se han modificado, con base en la aparición de nuevos antibióticos de más amplio espectro o de espectro más específico contra determinados gérmenes, los agentes etiológicos de los procesos infecciosos han sufrido transformación en cuanto a susceptibilidad al tratamiento y a gérmenes causales se refiere (118).

En la década de los 70's Inagaki y colaboradores en un período de tres años realizaron examinación postmortem en 816 pacientes con cáncer no hematológico, la principal causa de muerte encontrada fue de etiología infecciosa en 380 (47%) y de éstas predominaron los gérmenes gram negativos, 68% de los casos, bacterias gram positivas 10% y únicamente el 3.4% fueron debidos a etiología micótica (119). El mejoramiento sustancial en el manejo de infecciones bacterianas está asociada con un incremento en la frecuencia de infecciones micóticas y éstas emergen como un importante problema en pacientes inmunocomprometidos a partir de la década de los 60's, descrito predominantemente en pacientes con leucemias agudas y sobre todo en aquellos en estado terminal de la enfermedad.

En 1976, Chang y colaboradores en una revisión de casos de autopsias en pacientes con leucemia aguda, encontraron también predominio de bacterias gram negativas como causa de muerte, aunque en esta serie las infecciones de causa micótica alcanzaron hasta el 20%, las causadas por el género *Candida* constituyeron las más frecuentes seguidas por las del género *Aspergillus* de ambas el 13% fueron de tipo sistémico y en éstas, únicamente el 25% de los casos se obtuvieron resultados positivos en los hemocultivos realizados antes de la muerte (120). En series más recientes la frecuencia de infecciones por hongos tiene un rango de 27% a 40% en pacientes con neoplasias hematológicas y de éstos la mayor frecuencia se encuentra en pacientes con leucemia aguda (121, 122). Como lo demostró Bodey, la infección micótica causó 21% de las muertes en pacientes con leucemia aguda, 13% en paciente con linfoma y solamente 6% en pacientes con tumores sólidos. Los tipos de hongos más frecuentemente encontrados han sido los del género *Candida* y *Aspergillus*, aunque otros como *Ficomicetos* y *Criptococcus* también participan (121, 122,). Se infiere que el principal factor predisponente para que se produzcan infecciones por hongos es la neutropenia, la cual es inducida básicamente por efecto de la quimioterapia antineoplásica. De acuerdo con varios autores esta predisposición a las infecciones micóticas es particularmente seria cuando la cuenta total de neutrófilos es inferior a 500 por mm³ en sangre periférica y sobre todo cuando se prolonga por varios días (121, 123). Otro de los factores es el uso de antibacterianos en forma de profilaxis o para el tratamiento de fiebre de origen

desconocido en pacientes con neutropenia, al abatir y barrer con la flora bacteriana normal se permite la emergencia y proliferación de hongos oportunistas, asimismo el uso de corticoesteroides como terapia antineoplásica específica o como terapia de apoyo, facilita el establecimiento de infecciones micóticas al disminuir la producción de anticuerpos, suprimen la respuesta inflamatoria aguda y crónica, reducen la reacción de hipersensibilidad tardía, alteran la función de los neutrófilos, lo que se traduce en la disminución de la depuración de material extraño (114, 118, 121, 124,).

Se ha considerado que el sitio principal por infección de *Candida* es el tracto digestivo, Eras y colaboradores, reportaron una prevalencia en autopsias del 27% en pacientes con linfoma, 15% con leucemia aguda y 11% con enfermedad de Hodgkin (125). Dreizen encontró que al menos el 50% de las infecciones en cavidad oral en los pacientes bajo tratamiento por leucemia aguda y 70% en los que reciben quimioterapia para tumores sólidos son causadas por *Candida* especies (126). Aunque la candidiasis puede presentarse invadiendo prácticamente cualquier segmento del tracto digestivo, otro de los sitios más frecuentemente afectados, además de la cavidad oral, es el esófago, incluso en una revisión de 370 esofagoscopías realizadas en pacientes sin cáncer se encontraron 27 casos de candidiasis esofágica, de las cuales únicamente en 14 se presentaron manifestaciones clínicas, esto sugiere que la candidiasis esofágica es más prevalente de lo que comúnmente se aprecia (127). Aunque algunos pacientes son asintomáticos, cuando se presentan el síntoma más común es la odinofagia que puede ser

severa durante la deglución, otros de los síntomas es la disfagia predominantemente a sólidos, dolor opresivo retroesternal o en región interescapular y ocasionalmente sangrado gastrointestinal masivo (127). Hay un número de entidades clínicas que pueden confundirse con candidiasis esofágica y que paciente con leucemia puede desarrollar; como son la esofagitis viral causada por herpes simple o citomegalovirus o que pueden ocurrir en forma concomitante y que tienen los síntomas clínicos idénticos a los observados en pacientes con candidiasis esofágica, a menudo es necesario el cepillado endoscópico y biopsia para diferenciar estas dos entidades (127, 128, 129).

La candidiasis sistémica constituye un gran problema en los pacientes con cáncer, Bodey, encontró una frecuencia del 20% de candidiasis sistémica en pacientes con cáncer no hematológico (128). De Gregorio y colaboradores, reportaron un 27% de infección invasiva por hongos en pacientes con leucemias agudas de los cuales el 80% correspondieron a candidiasis ya sea como germen único o en combinación con otros hongos (figura 3) (122).

La infección por cándida puede involucrar cualquier órgano de la economía, los principales sitios de origen de la infección son el tracto gastrointestinal y los catéteres vasculares. Dependiendo del origen la predominancia de los órganos afectados es distinto, así, cuando la infección proviene del tubo digestivo incluye principalmente hígado, bazo y pulmones y si proviene de un catéter, afecta con mayor frecuencia riñones, corazón y pulmones (128). De acuerdo con Andrew, los pulmones son los órganos más a menudo

involucrados en candidiasis diseminada en el 95% de los pacientes con fungemia y 50% en pacientes sin fungemia, además de los pulmones (130). La afección de hígado y bazo es frecuente pero rara vez se sospecha antes de la muerte, en las últimas décadas, abscesos por *Candida* en el hígado o en el bazo son diagnosticado con mayor frecuencia gracias al ultrasonido y a la tomografía computada con esta última se estableció el diagnóstico en 43 de 48 pacientes estudiados y con ultrasonido en 24 de 35 pacientes. Con ambos procedimientos se pueden tener falsos negativos (131).

Aspergilosis

Al igual que la candidiasis, la aspergilosis es una infección micótica que se adquiere habitualmente en forma intrahospitalaria, sin embargo difiere en su presentación considerablemente. Las especies de *Aspergillus* son primordialmente patógenos respiratorios, por lo que la mayoría de las infecciones se localizan en senos paranasales y pulmones como punto de partida de la enfermedad, aunque éstas son inespecíficas, en cerca del 30% de los casos la infección se disemina al resto del organismo (121, 128). De Gregorio y colaboradores (122) reportan que de 27 pacientes con infección micótica y leucemia aguda, 14 presentaron aspergilosis la mayoría de ellos con manifestaciones clínicas o radiológicas de infección.

Criptococosis

Otro tipo de micosis que se presenta en este grupo de

pacientes es la criptococosis, la cual además de ser menos frecuente que las anteriores, difiere de ellas en que su adquisición ocurre habitualmente en forma extrahospitalaria. Se ha comunicado que cerca del 30% de los casos ocurre en pacientes con linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin, en esta última el 25% de las infecciones por hongos son debidas a este germen y aunque la forma de presentación es habitualmente con ataque al sistema nervioso central pueden llegar a desarrollarse formas diseminadas (118, 128, 132).

La mayoría de los pacientes con micosis diseminadas no revelan ningún signo o síntoma característico que sugiera el diagnóstico, sin embargo numerosos investigadores han encontrado que existe una presentación uniforme que consiste en fiebre persistente, refractaria a la terapia con antibióticos de amplio espectro, aunado a la neutropenia severa y prolongada (114, 122, 124, 128). Además es bien reconocido la dificultad para obtener la confirmación microbiológica, las biopsias de tejidos profundos usando procedimientos invasivos, son a menudo necesarios, otros métodos de diagnóstico temprano de infección micótica aún no son disponibles y es particularmente difícil también distinguir colonización por hongos de infección invasiva sin una biopsia (128). Varios grupos están investigando pruebas serológicas que detectan anticuerpos anticándida circulantes pero no son seguras por la falta de especificidad y la incapacidad de muchos pacientes susceptibles a la infección micótica para producir anticuerpos. Técnicas para detección de antígenos del organismo cándida o sus

componentes incluyendo citoplásmicos y pared celular, han sido evaluados y encontrándose su uso variable y sin poderse recomendar en forma de rutina actualmente (124, 132, 133, 134). Lo mismo que ocurre con *aspargillus* (135, 136).

Las series más optimistas reportan que únicamente en el 50% de los casos se establece el diagnóstico de infección por hongos antes de la muerte, el problema se acrecienta si consideramos que hasta el 50% de los pacientes que cursan con infecciones por hongos presentan en forma asociada infecciones bacterianas (129). Estas dificultades diagnósticas han llevado al concepto de que los pacientes con cáncer fiebre y neutropenia en quienes no se haya establecido la etiología de algún proceso infeccioso, deberían ser tratados en forma empírica con antibióticos de amplio espectro, habitualmente asociando un aminoglucósido y una cefalosporina de tercera generación y si la fiebre inexplicable persiste por un periodo de 5 a 7 días después de una adecuada combinación de antibacterianos, se ha enfatizado la necesidad de administrar tratamiento antimicótico a base de anfotericina B (114, 124, 137, 138).

Recientemente la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) en su estudio de 132 pacientes febriles y granulocitopénicos mostraron beneficio del uso de anfotericina B empírico tempranamente en pacientes quienes tenían 4 días de fiebre continua después del uso de antibióticos de amplio espectro, se encontró resolución de la fiebre 69% del grupo de terapia con anfotericina B, comparado con solamente 53% en el que

no se administró y lo más importante, sólo una infección micótica documentada ocurrió en el primer grupo, comparado con 6 pacientes del grupo que no recibió anfotericina B (139). Sin embargo por la toxicidad potencial de la anfotericina B, existe mayor interés en la profilaxis de la infección micótica en pacientes susceptibles y sobre todo por la dificultad diagnóstica y poca utilidad del tratamiento una vez que se ha establecido; desafortunadamente aunque la profilaxis antimicótica se ha utilizado desde hace varios años existen pocos estudios que determinan su eficacia (140). Ezdinli y colaboradores describieron la frecuencia de candidiasis en estudios de autopsias de 39 pacientes que habían recibido profilaxis con anfotericina B y 33 que no recibieron, 8 casos de infección por *Candida* y 6 de candidiasis sistémica ocurrió en el grupo control comparado, con 2 casos de infección por *Candida* y solo un caso de candidiasis sistémica en el grupo que recibió profilaxis, demostrando el estudio un claro beneficio de la profilaxis con anfotericina B, pero no se utiliza ampliamente como agente antimicótico profiláctico ni empírico en forma temprana por su efecto tóxico (141). Existen otros agentes antimicóticos que se han utilizado como profilácticos tales como; la nistatina, el miconazol, el clotrimazol y el ketoconazol, aunque hay pocos estudios aleatorizados prospectivos, casi todos demuestran una reducción sustancial en el total de infecciones micóticas entre pacientes que reciben profilaxis comparados con los controles, sin embargo la infección micótica sistémica ocurrió con poca frecuencia y de igual forma entre los pacientes que reciben profilaxis y los

controles (140, 142, 143, 144). Recientemente se está utilizando un nuevo agente antimicótico; el fluconazol, un triazol que ha demostrado ser activo principalmente contra *Candida sp.* Meunier en un ensayo aleatorizado doble ciego estudió la eficacia de fluconazol contra ketoconazol en 37 pacientes neutropénicos con cáncer y candidiasis orofaríngea; 19 recibieron fluconazol y 18 ketoconazol, el promedio de curación, mejoría de los síntomas y falla del tratamiento fue similar en ambos grupos, la recaída ocurrió en 4 pacientes tratados con fluconazol en un plazo no menor de 30 días después de discontinuar la terapia, a diferencia del grupo tratado con ketoconazol donde recayeron 5 inmediatamente después de la suspensión del ketoconazol, 8 pacientes del grupo tratados con fluconazol y 4 de ketoconazol murieron al mes de discontinuar la terapia antimicótica por complicaciones de su enfermedad subyacente. Se realizó autopsia en dos pacientes de cada grupo sin encontrar evidencia de candidiasis sistémica, pero en un paciente de cada grupo se demostró la presencia de arpergillosis invasiva, los resultados sugieren que el ketoconazol es tan efectivo como el fluconazol pero que la recaída después de suspender el tratamiento es más tardía con fluconazol. El fluconazol también se está utilizando como agente antimicótico profiláctico; en un estudio de Bodey GP (140) en pacientes con cáncer bajo tratamiento quimioterápico fueron aleatorizados para la administración de fluconazol contra placebo, desarrollando candidiasis orofaríngea en 28% de los 54 pacientes evaluables que recibieron placebo y solamente 2% de los 58 pacientes evaluables

que recibieron fluconazol (p .0003), lo que indica que el fluconazol resulta ser efectivo como agente antimicótico profiláctico. Por otro lado investigaciones clínicas en unidades de Hematología en donde la aspergilosis es una causa regular de muerte, han encontrado que el Itraconazol es capaz de reducir el número de infecciones por aspergilosis en pacientes neutropénicos pero los datos son limitados (145).

Myerowitz y colaboradores en su estudio sugieren que el mejor intento para reducir la probabilidad de candidiasis diseminada en los pacientes inmunocomprometidos es: la prevención de la infección por *Cándida* que se puede lograr principalmente reduciendo la colonización gastrointestinal o el sobrecrecimiento de *Cándida* a través del uso de técnicas de aislamiento, esterilización de la comida, antibióticos orales no absorbibles y antimicóticos, encontrándose buenos resultados en varios centros (146).

Planteamiento del problema

La principal causa de mortalidad en los pacientes con neoplasias hematológicas son los procesos infecciosos. Dentro de éstas las infecciones por gram negativos, ocupan el primer lugar en frecuencia. Los hongos oportunistas se presentan hasta en un 27 a un 40% como causa de muerte en estos pacientes. Se ha mencionado que este tipo de complicaciones es debido tanto a la inmunosupresión con la que habitualmente cursan estos pacientes como los tratamientos mielosupresores que producen en los pacientes periodos prolongados de granulocitopenia, alteraciones en la

función de neutrófilos, de linfocitos T y B y alteraciones en las barreras mucosas y tegumentarias (117). A pesar de que los procedimientos diagnósticos son cada vez mejores sigue existiendo dificultad importante para establecer el diagnóstico en forma oportuna. Por otra parte aún y cuando se dispone de un importante número de antibióticos para el tratamiento de diversos tipos de bacterias, no ocurre lo mismo con la disponibilidad de antimicóticos limitándose a dos o tres fármacos cuyo uso conlleva riesgos importantes que incluso ponen en peligro la vida del paciente. Otro factor limitante en el tratamiento con antimicóticos en forma oportuna es que hasta en un 50% se acompaña de infecciones bacterianas. La prevalencia de pacientes con neoplasias hematológicas en relación con otro tipo de patologías, tratados en el servicio de hematología en 1987 fue de 44.6% de un total de 390 pacientes aproximadamente. Del total de neoplasias, estas se distribuyeron de la siguiente forma: 28% linfoma no Hodgkin, 27% para enfermedad de Hodgkin y 19.5% leucemias agudas, en el período comprendido entre 1953 a 1970 se realizaron 302 autopsias de pacientes con linfomas y leucemias en el HGM, las cuales constituyeron la segunda enfermedad principal oncológica encontrada en autopsias, superadas únicamente por carcinoma cervico-uterino del cual se realizaron 495 autopsias. El total de autopsias de pacientes con cáncer en el mismo período fue de 2,498.

Puesto que el tratamiento de este tipo de complicaciones, por las dificultades en el diagnóstico son empíricas, es importante el conocimiento de la incidencia de las complicaciones infecciosas

debidas a gérmenes micóticas y así establecer esquemas diagnósticos y terapéuticos más apropiados y oportunos.

Justificación

Hasta la actualidad no se cuenta con estudios que permitan conocer con exactitud la importancia de las infecciones micóticas en pacientes con neoplasias hematológicas y otros tipos de cáncer en pacientes del Hospital General de México. El conocimiento de la incidencia de este tipo de complicaciones identificados con métodos de diagnóstico confiables y su forma de presentación permitirá en un futuro mejorar el enfoque diagnóstico y terapéutico en los pacientes con alguna forma de inmunosupresión.

Hipótesis

Si los pacientes con neoplasias hematológicas presentan mayores condiciones de inmunosupresión que pacientes con otro tipo de cáncer o sin neoplasias, entonces los pacientes con neoplasias hematológicas presentan mayor frecuencia de infecciones micóticas que los otros grupos de pacientes.

Objetivos

- 1.- Determinar la frecuencia de las infecciones micóticas y su forma de presentación, en los pacientes con neoplasias hematológicas que fallezcan en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud.
- 2.- Comparar la frecuencia de infecciones micóticas, en diferentes

grupos de pacientes con neoplasias y pacientes no inmunocomprometidos.

- 3.- Determinar los gérmenes causales por medio de cultivos específicos post-mortem.
- 4.- Comparar estos resultados con los hallazgos histopatológicos

Metodología

Población y muestra

Se estudiaron pacientes adultos de ambos sexos que fallecieron en el Hospital General de México, en quienes se realizó autopsia, que llenaron los criterios de inclusión y a quienes se clasificaron en los siguientes grupos:

Grupo 1 :Pacientes con neoplasias hematológicas: 4 con leucemia aguda linfoblástica, 3 con leucemia aguda mieloblástica, 1 con leucemia granulocítica crónica en crisis blástica, 2 con linfoma no Hodgkin y 1 con Histiocitosis maligna .

Grupo 2: Pacientes con neoplasias no hematológicas: 3 con carcinoma cervico-uterino, 1 con carcinoma de páncreas, 1 con carcinoma de hígado, 1 con adenocarcinoma gástrico, 1 con carcinoma de esófago, 1 con carcinoma de próstata y 1 con carcinoma de vías biliares.

Grupo 3: Pacientes controles sin neoplasias que fallecieron por complicaciones quirúrgicas sin compromiso inmune.

Criterios de Inclusión

1.- Adultos de uno y otro sexo tratados y que fallecieron en el Hospital General de México que pudieron ser incluidos en alguno de

los grupos ya mencionados .

- 2.- Casos en quienes se autorizó la realización de la autopsia
- 3.- Que la autopsia y la toma de cultivos, se realizara dentro de las primeras 6 hrs de ocurrido el fallecimiento.

Criterios de Exclusión

- 1.- Los casos de personas que al fallecer eran menores de 15 años
- 2.- Los casos que no pudieron ser incluidos en los grupos mencionados
- 3.- Los casos en quienes no se autorizó la realización de la autopsia
- 4.- Los casos en los que la autopsia se hubiese realizado después de 6 horas de ocurrido el fallecimiento

Criterios de Eliminación

Se eliminaron del análisis, aquellos pacientes que habiendo llenado los criterios de inclusión, la realización de los estudios no se llevó a cabo, ya sea la toma de muestras para los cultivos como para las tinciones histopatológicas.

Tamaño de la Muestra

El número requerido de pacientes se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$n - 2 \left(\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{2 \arcsin \sqrt{\pi_1} - 2 \arcsin \sqrt{\pi_2}} \right)^2$$

De acuerdo con lo publicado en la literatura, se esperaba que la proporción de pacientes con neoplasias no hematológicas presentaran infección micótica en un 0.05%, en tanto que los pacientes con neoplasias hematológicas presentarían esta complicación en por lo menos un 20%.

En relación con estos datos y con un nivel alfa de .05 (Z alfa de 1.64) y beta de .20 (Z beta 1.28), y con el empleo de la siguiente fórmula, el número pacientes a estudiar sería de 55 por grupo, pero durante el desarrollo del estudio se observó que el 100% de los pacientes, tanto hematológicos como no hematológicos, presentaron desarrollo de cultivos positivos para hongos con lo cual el número de pacientes requerido fue menor tomando en consideración que su comparación se realizó con sujetos sin condiciones de inmunodepresión.

Definición de Variables

Las variables que se estudiaron fueron las siguientes:

Tipo de neoplasia

Resultado de los cultivos, examen directo y de las tinciones de los especímenes estudiados (cavidad oral, esófago, estómago, duodeno, pulmones, hígado, bazo, sangre, cerebro, líquido cefalorraquídeo)
Gérmenes aislados.

Características previas al fallecimiento:

Clínicas; hemorragia, fiebre

Tratamiento antimicrobiano

Tratamiento antimicótico

Exámenes de laboratorio: biometría hemática, cultivos de cavidades, excreciones y hemocultivo

Procedimiento

Se llevó un registro que incluyó a todos los pacientes que fallecieron por las patologías ya mencionadas y que llenaron los criterios de inclusión, con los siguientes datos; edad, sexo, tipo de neoplasia en los grupos 1, 2 y 3 diagnóstico y motivo de la indicación quirúrgica, tratamiento antineoplásico utilizado, fecha de la última maniobra terapéutica antineoplásica, complicaciones infecciosas antes del fallecimiento documentadas o no, esquema del tratamiento antibacteriano, esquema de tratamiento antimicótico: Previos al fallecimiento: biometría hemática, cultivos, síntomas y signos durante la fase final de la enfermedad, diagnóstico presuntivo de muerte, fecha y hora de la defunción, fecha y hora de la realización de la autopsia. Técnicas específicas para la demostración de hongos lo que incluyó; observación directa de los especímenes de los órganos estudiados, tinciones específicas en los cortes histológicos y cultivos para hongos. Los órganos estudiados fueron; cerebro, pulmones, hígado, bazo, riñones, cavidad oral, esófago, estómago, sangre, líquido cefalorraquídeo y algunos otros órganos únicamente ante la sospecha de invasión por hongos.

Las muestras se tomaron de los órganos mencionados anteriormente con técnica completamente estéril, obteniendo muestras para estudio histopatológico las cuales se fijaron en formaldehído al 10% y muestras para cultivos las cuales se

transportaron de inmediato en frasco vial con solución salina estéril al 0.9%.

Las muestras para estudio histopatológico se procesaron con técnicas habituales para bloque de parafina y se realizaron tinciones con hematoxilina y eosina, ácido peryódico de schiff, tinción de grocott y tinciones de plata lo cual se realizó en la unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México.

Las muestras para cultivos de hongos se sembraron en medios de Saboraud, micosel y medios para cultivo de hongos anaerobios (tioglicolato), así mismo se realizó frotis para observación directa con hidróxido de potasio (KOH) y tinción de wright, una vez que hubo desarrollo en los cultivos se determinó género y especie de los hongos encontrados con los procedimientos y pruebas bioquímicas correspondientes (morfología colonial, morfología microscópica, medios específicos: cor miel+twinn 80, prueba del tubo germinativo, timograma con carbohidratos como glucosa, maltosa, sacarosa, lactosa y galactosa), realizado en el departamento de micología de la Unidad de Dermatología del Hospital General de México.

Resultados.

Los casos estudiados y su clasificación se muestran en la tabla 5.

TABLA 5
PACIENTES ESTUDIADOS

Grupo 1	Pacientes con neoplasias hematológicas:
	4 leucemia linfoblástica,
	3 leucemia aguda mieloblástica,
	1 leucemia granulocítica crónica en crisis blástica,
	2 linfoma no Hodgkin y
	1 histiocitosis maligna.
Total	11
Grupo 2	Pacientes con neoplasias no hematológicas:
	3 carcinoma cervico-uterino,
	1 carcinoma de páncreas,
	1 carcinoma de hígado,
	1 adenocarcinoma gástrico,
	1 carcinoma de esófago,
	1 carcinoma de próstata y
	1 carcinoma de vías biliares.
Total	9
Grupo 3:	Controles, pacientes sin neoplasia que fallecieron por complicaciones quirúrgicas de las siguientes patologías:
	2 nefrectomía.
	1 cardiopatía isquémica.
	1 quiste gigante de ovario.
	1 litiasis vesicular.
	1 aneurisma aorto-abdominal
	1 toracotomía
	1 miastenia gravis
	1 cesárea
Total	9

En los 29 casos estudiados se realizaron 181 cultivos de los diferentes segmentos orgánicos de los cuales el 32% (58 cultivos) fueron positivos. De éstos, fueron positivos 26 de los 94 practicados en los casos del Grupo 1 y en 32 de 87 de los casos del Grupo 2 y no se encontró diferencia ($p=0.25$).

De los 11 casos del Grupo 1, 10 desarrollaron cultivos positivos en por lo menos uno de los cultivos específicos para hongos y el caso que más cultivos positivos presentó fueron siete. El total de los 9 casos del Grupo 2, presentaron entre uno y trece cultivos positivos para hongos. De los 9 controles estudiados, Grupo 3, ninguno presentó desarrollo de hongos con ninguna de las técnicas empleadas, esto representa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.00004$). El sitio que con mayor frecuencia resultó positivo para el desarrollo de hongos fue el tracto gastrointestinal, en los casos del Grupo 1, en 16 de las 32 muestras tomadas en este sitio resultaron positivas y en los casos del Grupo 2, en 22 de las 27 muestras se encontraron positivas, para una diferencia de $p=0.02$. Los cultivos tomados de esófago de ambos grupos mostraron los siguientes resultados: en los casos del Grupo 1, de 17 cultivos, 3 resultaron positivos y en el Grupo 2, de 9 cultivos realizados 8 fueron positivos, para una diferencia de $p=0.04$. Nueve de los 11 casos del grupo 1, desarrollaron candida en alguno de los cultivos tomados en el tracto digestivo y de éstos cuatro también presentaron micosis extraintestinales (pulmón, riñón, hígado, bazo y sangre); uno de los casos de este grupo desarrollo cultivos positivos para candida en hígado y riñón además

de aspergillus en pulmón, pero no se encontró desarrollo de hongos en el tracto digestivo. De los nueve pacientes del grupo 2, 8 presentaron cultivos positivos para cándida en el tracto digestivo y de éstos, tres también presentaron cultivos positivos en órganos extraintestinales (bazo, hígado, riñones), tres presentaron también desarrollo de aspergillus en pulmón; de este mismo grupo, un paciente presentó cultivo positivo para cándida en sangre e hígado, pero no en tracto digestivo.

Todos los casos del Grupo 1, recibieron antibióticos de amplio espectro, en tanto que en los otros dos grupos sólo tres casos de cada uno de los grupos recibieron este tipo de tratamiento. La diferencia entre los Grupos 1 y 2, así como otras variables clínicas y de laboratorio de interés encontradas previas al fallecimiento de los pacientes, se muestran en la tabla 6.

En lo que se refiere a los cultivos de cerebro, líquido cefalorraquídeo, pulmones, hígado, bazo, riñones, sangre, no se encontraron diferencias estadísticas, sus resultados se muestran en la tabla 7.

Por último, en ninguno de los órganos estudiados se encontró, desde el punto de vista de anatomía patológica, lesión histológica compatible con micosis de algún tipo y en todos los casos del Grupo 1, la causa de la muerte estuvo en relación con actividad neoplásica.

Discusión.

Una de las mayores dificultades en el manejo de las

TABLA 6
DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS 1 Y 2

VARIABLES ESTUDIADAS	GRUPO 1		GRUPO 2		P
	SI.	NO	SI	NO	
Fiebre de más de 7 días	11	0	3	6	0.002
Hemorragia en 1 o más órganos	6	5	7	2	0.27
Neutropenia < a 500 x mm ³ de más de 7 días	9	2	0	9	0.0003
Plaquetas de menos 100 mil por mm ³	10	1	0	9	0.00005
Aislamiento de hongos antes del fallecimiento	6	3	0	9	0.004
Tratamiento con antibióticos de amplio espectro	11	0	3	6	0.002
Tratamiento profiláctico antimicótico	10	1	0	9	0.00005

TABLA 7

CULTIVOS POSITIVOS DE OTROS SITIOS DE LOS GRUPOS 1 Y 2

Sitio	Grupo 1	Grupo 2
Cerebric	0	0
LCR	1	0
Pulmones	2	4
Higado	3	2
Bazo	1	2
Riñones	2	2
Sangre	1	1

complicaciones infecciosas de las neoplasias continúa siendo la identificación de los gérmenes causales, particularmente en lo que se refiere a hongos cuya diagnóstico sólo se realiza en menos del 50% de los casos antes de que el paciente fallezca (8). Es particularmente difícil distinguir entre la presencia de micosis y la colonización que precede a la micosis y la decisión de administrar tratamiento con un esquema antimicótico agresivo. En el presente estudio se demostró la presencia de hongos tanto *Candida* en múltiples órganos, como *Aspergillus* en pulmones, pero en ninguno se demostró lesión histológica ni aun en aquellos en los que los cultivos para hongos fueron positivos antes de su fallecimiento. En comparación con otros estudios, en los que se siguió el mismo procedimiento, es decir, la realización de cultivos específicos para hongos postmortem, en éste se encontró la más alta prevalencia informada, tanto en neoplasias hematológicas como en neoplasias de otro tipo y su credibilidad radica en el hecho de que el grupo control de pacientes sin condiciones de inmunosupresión en ningún caso se haya encontrado un solo cultivo positivo con ninguna de las técnicas empleadas (5, 15). Previo al estudio se hizo el cálculo del tamaño de la muestra, tomando como base las frecuencias de micosis, previamente informadas en estos dos grupos de pacientes, es decir, 50% en sujetos con neoplasias hematológicas y 20% en pacientes con neoplasias no hematológicas, por lo tanto se requería una muestra de 30 pacientes por grupo, pero dadas las frecuencias encontradas no se hizo necesario llegar al número calculado, ya que con los 20 pacientes estudiados era de esperarse

no encontrar diferencias, aún con más de 30 pacientes por grupo (10, 16, 36, 37). Al igual que en otros estudios, la mayor prevalencia de hongos se localizó en el tracto digestivo, el 55% de los cultivos positivos fueron de alguno de estos tres órganos estómago 37%, boca 29% y esófago 29% (15). A pesar de los pocos casos estudiados, se pudo demostrar una menor proporción de cultivos positivos en tracto digestivo de los casos con neoplasias hematológicas, lo cual probablemente esté en relación con el tratamiento profiláctico que estos pacientes reciben en comparación con los pacientes con otro tipo de neoplasias, esta diferencia fue estadísticamente significativa. En general el número de cultivos positivos fue mayor en el Grupo 2, que en el Grupo 1, 37% y 28% respectivamente, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, puede deberse al bajo poder de la prueba, de sólo 58%, que está en relación con el escaso número de casos estudiados (36, 37).

Al igual que en la mayoría de las series el germen más común fue *Candida* y en segundo término *Aspergillus*, el cual sólo se encontró en pulmones y en todos los casos en los que se demostró su presencia, también se evidenció la presencia de *Candida* (8, 9).

Las variables previas al fallecimiento, que se han asociado con una mayor predisposición para el desarrollo de micosis (fiebre de más de 7 días, la neutropenia inferior a 500 por mm³, por más de 7 días, trombocitopenia, tratamiento con antibióticos de amplio espectro) que en esta serie fueron más frecuentes en los pacientes con neoplasias hematológicas y cuya diferencia fue estadísticamente

significativa, parecieron no tener una influencia definitiva en el desarrollo de micosis en los cultivos postmortem, ya que a pesar de las diferencias encontradas la proporción de cultivos positivos en ambos grupos no mostró diferencias significativas desde el punto de vista estadístico.

El hecho de que en ninguno de los casos se haya encontrado lesión histológica compatible con micosis, afirma una vez más la dificultad para la decisión del inicio del tratamiento, pero a la vez se demuestra el gran riesgo que tienen estos pacientes de desarrollar en cualquier momento una infección generalizada por hongos. En este estudio en particular se hace evidente que los pacientes con neoplasias hematológicas mueren, más que por complicaciones del tratamiento, por actividad neoplásica.

Bibliografía

1. Williams J. Hematology. 4th Ed : Mac Graw-Hill Publishing Co, New York 1990.
2. Dameshek W, Gunz F. Leukemia 5th Ed, (edit by) Henderson ES, Lister TA, W.B. Saunders Co, Philadelphia 1990.
3. Hematology/Oncology Clinics of North America. Childhood acute lymphoblastic leukemia. W.B. Saunders Co, Philadelphia 1990.
4. Gutierrez R. Diagnóstico de Leucemias a través del tiempo. Rev Med Hosp Gral de Méx. 1986; 49: 129-130.
5. Clinics in Haematology. Acute Leukaemia. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1986.
6. Necheles F Thomas. Acute leukemias. New York: Georg Thieme Publishers, 1979.
7. Andrew D, Jacobs A, and Peter G. Recent advances in the biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. New Engl J Med 1984; 311: 1219-1231.
8. Briel A, Tomonaga M, Heyssel R. Leukemia in man following exposure to ionizing irradiation: summary of findings in Hiroshima and Nagasaki and comparison to other human experience. Ann Intern Med 1962; 56: 590-596.
9. Aksoy M, Erdem S, Din Col G. Leukemia in shoeworkers exposed chronically to benzene. Blood 1941; 44: 837-841.
10. Wong-Staal F, Gallo R. Human T-lymphotropic retroviruses. Nature 1985; 317: 395-399.
11. Kalyanaraman V, Sarngadharan M, Nakao Y, et al. Natural antibodies to the structural core protein (p24) of the human T-cell leukemia (lymphoma) retrovirus found in sera of leukemia patients in Japan. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79: 1653-1657.
12. Robert-Guroff M, Nakao Y, Notake K, et al. Natural antibodies to human retrovirus HTLV in a cluster of patients with adult T-cell leukemia. Science 1982; 215: 975-982.
13. Mark B, Eric W, Jordan G, et al. Oncogene expression in human leukemia. Blood 1984; 64: 1234-1239.
14. Miller D. Clinical and biologic features of childhood acute lymphoblastic leukemia. Clinical Pediatric 1987; 26:

623-630.

15. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-131.
16. Wormann B, Anderson J, Ling Z, Le Bieu T. Recombinant interleukin 3 induces proliferation of normal an leukemic human B-cell precursors. *Blood* 1987; 70: 190-204.
17. Brennan J, Abboud C, Si Persio J, et al. Autostimulation of growth by human myelogenous leukemia cels (HL60). *Blood* 1981; 58: 803-809.
18. Mc Culloch E. The blast cells of acute myeloblastic leukemia. *Clin Haematol* 1984; 13: 503-507.
19. Greaves M. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1980; 2: 120-132.
20. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-458.
21. Hann I, Evans D, Palmer M, et al. The prognostic significance of morphologic features in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Haematol* 1979; 1: 215-221.
22. Vecchi V, Rosito P, Vivarelli F, et al. Prognostic significance of lymphoblast morphology in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Br J Haematol* 1980; 45: 178-185.
23. Vianna M, Maurer H, Ferenc C. Subclassification of acute lymphoblastic leukemia in children: analysis of the reproducibility of morphological criteria and prognostic implications. *Br J Haematol* 1980; 44: 383-392.
24. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, et al. The morphologic classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 553-559.
25. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med* 1985; 27: 626-629.
26. Bennett J, Begg C. Eastern Cooperative Oncology Group Study of the cytochemistry of adult acute myeloid leukemia by correlation of subtypes with response. *Cancer Res* 1981; 41: 4833-4840.

27. Flandrin G, Abroet J, Daniel M, et al. Acute leukemia with Burkitt tumor cells: a study of six cases with reference to lymphocyte surface markers. *Blood* 1975; 45: 183-188.
28. Brown G, Hogg N, Greaves M. Leukemia specific antigen in man. *Nature* 1975; 258: 454-456.
29. Greaves M, Janossy G, Peto J, et al. Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukemia in children: their relationship to presentation features and prognosis. *Br J Haematol* 1981; 48: 179-192.
30. Kenneth A, and Robert F. Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 1986; 68: 1-31.
31. Vogler L, Crist W, Bockman D, et al. Pre-B cell leukemia: a new phenotype of childhood lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1978; 298: 872-878.
32. Kenneth A, Peter G and Robert F. Recent advances in the immunologic classification. *Seminars in Hematology* 1986; 23: 257-283.
33. Hoelzer D and Peter G. Acute lymphoblastic leukemia in adults: recent progress future directions. *Seminars in Hematology* 1987; 24: 27-39.
34. Reijden H, Rhanen D, Lansdorp P, et al. A comparison of surface marker analysis and FAB classifications in acute myeloid leukemia. *Blood* 1983; 61: 443-449.
35. Stark B, Vogel R, Cohen J, et al. Biologic and cytogenetic characteristics of leukemia in infants. *Cancer* 1989; 63: 117-125.
36. Third International Workshop on chromosome in leukemia. Chromosomal abnormalities and their clinical significance in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1983; 43: 868-874.
37. Pinkel D, Simone J, Husto H, et al. Nine years experience "total therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics* 1971; 50: 246-251.
38. Jones B, Holland J, Jacquillat C, et al. Optimal use of L-asparaginase in acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1977; 3: 387-395.
39. Ortega J, Nesbit M, Donaldson M, et al. L-asparaginase, vincristine and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res* 1977; 37: 535-

541.

40. Garay G, Aversa J, Svarch E, et al. Progresos en el tratamiento de la leucemia linfocida aguda en niños. Sangre 1989; 34: 136-143.
41. Gottlieb A, Weinberg V, Ellison R, et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic. A prospective randomized trial by cancer and leukemia group B. Blood 1984; 64: 267-274.
42. Miller R, McKay F. Decline in US childhood cancer mortality 1950 through 1980. JAMA 1984; 251: 1567-1570.
43. Pinkel D. Current issues in the management of children with acute lymphocytic leukaemia. Postgrad Med J 1985; 6: 93-102.
44. Hoelzer D. Current status of ALL therapy in adults: recent results. Cancer Res 1984; 93: 182-188.
45. Estherbay R, Wiernik P, Grave W, et al. Moderate dose methotrexate, vincristine, asparaginase and dexametasone for treatment of adult acute lymphocytic leukemia. Blood 1982; 59: 334-339.
46. Capizzi R, Poole M, Cooper M, et al. treatment of poor risk acute leukemia with sequential high-dose Ara-c and asparaginase. Blood 1984; 63: 694-700.
47. Nies B, Bodey G, Thomas L, et al. The persistence of extramedullary leukemic infiltrates during bone marrow remission of acute leukemia. Blood 1965; 26: 133-138.
48. Hussein K, Dahlberg S, Head D, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. Blood 1989; 73: 57-63.
49. Clarkson B, Ellis S, Little C, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults. Seminars in Oncology 1985; 12: 160-165.
50. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Teneposide (VM-26) and cytosine arabinoside as consolidation therapy in adult high-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. Seminars in Oncology 1987; 14: 92-97.
51. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988; 71: 123-130.

52. Marcus R, Catovsky D, Jhonson S, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: study of prognostic features and response to treatment over a ten year period. *Br J Cancer* 1986; 53: 175-183.
53. Omura G, Moffitt S, Vogler W, et al. Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. *Blood* 1980; 55: 199-207.
54. Morra E, Lazzarrino M, Inverdardi D, et al. Systemic high-dose ara-C for the treatment of meningeal leukemia in adult acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 1989; 4: 195-201.
55. Daniel M Grean D, Freeman A, et al. Comparison of three methods of central nervous system prophylaxis in childhood acute lymphoblastic. *Lancet* 1986; 2: 1398-1401.
56. Peter G, and Kenneth A. Therapy of acute myelogenous leukemia. *Seminars in Hematology* 1987; 24: 40-57.
57. Yates J, Wallace H, Ellison R, et al. Cytosine arabinoside and daunorubicin therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1973; 52: 485-492.
58. Yates J, Glidowell O, Wiernik P, et al. Cytosine arabinoside with acute myelocytic leukemia: GALGB study. *Blood* 1982; 60: 454-462.
59. Killmann C, Muller B. Therapy for acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1988; 2: 1-30.
60. Cassileth, Begg C, Bennett, et al. Intensive consolidation therapy with high-dose cytosine arabinoside and amsacrine in adults with acute nonlymphocytic leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 3: 194-198.
61. Champlin R, Jacobs A, Gale R, et al. High dose cytarabine in consolidation chemotherapy with bone marrow transplantation for patients with leukemia: Preliminary results. *Seminars in Oncology* 1985; 12: 190-195.
62. Willemze R, Zwaan F, Coplin G, et al. High-dose cytosine arabinoside in relapsed acute nonlymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 1982; 50: 699-705.
63. Wolff S, Marion J, Stein R, et al. High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin for acute non-lymphocytic leukemia in first remission. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 3: 193-199.

64. William A, Tsiatis A, Brodeur G, et al. Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1982; 60 : 864-871.
65. Priest J, Robison L, Mc Kenna R, et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1980; 56: 15-22.
66. Sandberg A. The chromosomes in human leukemia. *Semin Hematol* 1986; 23: 201-217.
67. Jarson R, Williams S, Le Beau M, et al. Acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils and inv (16) or t(16; 16) has a favourable prognosis. *Blood* 1986; 68: 1242-1249.
68. Champlin and Peter G. Bone marrow transplantation for acute leukemia recent advances and comparison with alternative therapies. *Seminars in Hematology* 1987; 64: 55-67.
69. Symposium on Bone Marrow Transplantation. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 1-43.
70. Feig S. Bone marrow transplantation for refractory acute leukemia 34 patients with identical twins. *Blood* 1981; 57: 421-430.
71. Champlin R, Ho W, Peter G, et al. Treatment of acute myelogenous leukemia. A prospective controlled trial of marrow transplantation versus consolidation chemotherapy. *Ann Intern Med* 1985; 102: 285-291.
72. Johnson F, Thomas D, Clark B, et al. A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for children with acute lymphoblastic in second or subsequent remission. *N Engl J Med* 1981; 305: 846-851.
73. Meyers J. Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 10-13.
74. Crowther D, Powles R, Bateman C, et al. Management of adult acute myelogenous leukemia. *Br Med J* 1973; 1: 131-135.
75. Rohatiner A, Gregory W, Bassan R, et al. Short term therapy for acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 218-223.
76. Cantor K, Fraumeni J. Distribution of non-Hodgkin lymphoma in the United States between 1965 and 1975. *Cancer Res*

- 1980; 40: 2645-2652.
77. Gibbs W, Lofters W, Campbell M, et al. non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and its relation to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Intern Med* 1987; 106: 361-368.
 78. Jaffe E, Blattner W, Blayney D, et al. The patologic spectrum of adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States: Human T-cell leukemia/lymphoma virus associated lymphoid malignancies. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 263-265.
 79. Manzari N, Gismondi A, Barillari G, et al. HTLV-V a new human retrovirus isolated in a Tac-negative T cell leukemia/lymphoma. *Science* 1987; 238: 1581-1583.
 80. Broder S. Pathogenic human retrovirus. *N Engl J Med* 1988; 318: 243-248.
 81. Sullivan J. Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disorders. *Seminars Hematol* 1988; 25: 269-283.
 82. Nemerow G, Wolfert R, McNaughton M, Cooper N. Identification and characterization of the Epstein Barr virus receptor on human B-lymphocytes and its relation to the C3d complement receptor. *J Virol* 1985; 55: 347-352.
 83. Purtilo D, Cassel C, Yang P, Harper R. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency. *Lancet* 1975; 1:935-934.
 84. Berliner S, Shoenfeld Y, Sidi Y, et al. Systemic lupus erythematosus and lymphoma. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 310-215.
 85. Pearce M, Porta M. Association of non-Hodgkin lymphoma with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1986; 81: 747-752.
 86. Salen P, Nassor V, Shahid M, et al. Mediterranean abdominal lymphoma or immunoproliferative small intestinal disease: part 1. Clinical aspects. *Cancer* 1977; 40: 2941-294.
 87. Freeman H, Weinstein W, Shnitha T, et al. Primary abdominal lymphoma presenting manifestation of celiac sprue or complication dermatitis herpetiformis. *Am J Med* 1977; 63: 585-590.
 88. National Center Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
 89. Cruz O, Rodriguez M. Clasificación actual de los linfomas.

Rev Med Hosp Gral de México SS 1986; 49: 33-37.

90. Simon R, Durrleman S, Hoppe R, et al. The non-Hodgkin lymphoma pathologic classification project. Long term follow-up 1153 patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1998; 109: 939-945.
91. Jerome S, Burke A. The histopathologic classification of Non-Hodgkin lymphomas: Ambiguities in the working formulation and two newly reported categories. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 3-10.
92. Bishop J. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 305-311.
93. Fifth International Workshop on Chromosome in Leukemia/lymphoma. Correlation of chromosome abnormalities with histologic and immunologic characteristic in non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1987; 70: 1554-1564.
94. Michelle M, LeBeau M. Chromosomal abnormalities in Non-Hodgkin lymphomas. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 20-29.
95. Timothy W, Mckeithan. Molecular biology of non-Hodgkin lymphomas. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 10-13.
96. Dalla F, Bregni M, Erikson J, et al. Human c-myc oncogene is located in the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 824-7827.
97. Rowley J. Chromosome studies in non-Hodgkin lymphomas: The role of the 14;18 translocation. *J Clin Oncol* 1988; 6: 919-925.
98. Tsujimoto Y, Cossman J, Jaffe E, et al. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science* 1985; 228: 1440-1443.
99. Le Beau M, Better M, Lerson R, et al. The t(2; 5) (p23; q35): A recurring chromosomal abnormality in Ki-1 positive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1988; 72: 246-264.
100. Yunis J, Oken M, Kaplan M, et al. Distinctive Chromosomal abnormalities in histologic subtypes of non-Hodgkin lymphomas. *N Engl J Med* 1982; 307: 1231-1236.
101. Lee M, Cabanillas F, Chan K, et al. Detection of minimal circulating cells carrying the t(14;18) by the polymerase chain reaction Technique, abstracted. *Blood* 1987; 70: 217-225.

102. Moormeier A, Stephanie F, Williams M, et al. The staging of non-Hodgkin lymphomas. *Seminars in Oncology* 1991; 17: 43-50.
103. Robert C, Dan L, Glatstein D, et al. The treatment of Indolent lymphomas: Watchful waiting aggressive combined modality treatment. *Seminars in Hematology* 1988; 25: 11-16.
104. Carol S, Porthock A. Management of the low grade non-Hodgkin lymphomas. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 51-59.
105. De Vita V, Canellos G, Chabner B, et al. Advanced diffuse histiocytic lymphoma: A potentially curable disease. *Lancet* 1975; 1: 248-253.
106. Jones S, Groze P, Metz E, et al. Superiority of adriamycin containing combination chemotherapy in the treatment of diffuse lymphoma. *Cancer* 1979; 43: 417-425.
107. Fisher R, Miller T, Dana C, et al. Southwest Oncology Group clinical trial for intermediate and high grade non Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* 1984; 24: 25-25.
108. Goldie J, Coleman A. The genetic origin of drug resistance in neoplasms, implications for systemic therapy. *Cancer Res* 1984; 44: 3643-3653.
109. Thomas P, Bnicer W, James K, et al. Southwest Oncology Group clinical trial for intermediate and high grade non-Hodgkin lymphoma. *Seminars in Hematology* 1988; 25: 17-22.
110. Peter I, Coleman M, Leonard S, et al. Chemotherapy for large cell lymphoma: A status update. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 60-73.
111. Picozzi J, Coleman N. Lymphoblastic lymphoma. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 96-103.
112. Hirsh E, Gutterman J, and Mavligit G. Effect of haematological malignancies and their treatment on host defense factors. *Clin Haematol* 1986; 5: 425-432.
113. Pickering L, Erikson C, Kohl S. Effect of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity polymorphonuclear leucocytes. *Cancer* 1987; 42: 1741-1748.
114. Pizzo PA. Infections in neutropenic patients. *Hospital Practice* 1989; 15: 93-110.
115. Schimpff S, Connell M, Greene W, et al. Infections in 92 splenectomized patients with Hodgkin disease: A clinical

- review. Am J Med 1985; 59: 695-703
116. Donaldson S, Lenon R. Alterations of nutritional status: Impact of chemotherapy and radiation therapy. Cancer 1984; 43: 2036-2040.
 117. Pizzo P. Infections complications in the child with cancer: Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. J of Pediatrics 1981; 98: 341-354.
 118. Brown EA. Overview of fungal infections in cancer patients. Seminars in Oncology 1990; 17 (suppl 6): 2-5.
 119. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Causes of death in cancer patients. Cancer 1974; 33: 568-573.
 120. Chang HY, Rodriguez V, Narboni G. et al. Causes of death in adults with acute leukemia. Medicine 1976; 55: 259-268.
 121. Bodey GP. Candidiasis in cancer patients. Am J Med 1984; 76 (suppl Oct 30): 13-19.
 122. Degregorio MW, Lee WM, Linker CA, et al. Fungal infections in patients with acute leukemia. Am J Med 1982; 73: 543-548.
 123. Brown AE. Neutropenia fever and infection. Am J Med 1984; 76: 421-428.
 124. Lazarus HM, Richard JG, Stanton IG. Infectious emergencies in oncology patients. Seminars in Oncology 1989; 16: 543-560.
 125. Eras P, Goldstein MJ, Sherlock P. Candida infection of the gastrointestinal tract. Medicine 1972; 51: 367-378.
 126. Dreizen S. Oral candidiasis. Am J Med 1984; 30: 28-33.
 127. Trier JS, Bjorkman DJ. Esophageal, gastric and intestinal candidiasis. Am J Med 1984; 30: 39-43.
 128. Bodey GP. Fungal infections and fever of unknown origin in neutropenic patients. Am J Med 1986; 80 (suppl 5C): 112-119.
 129. Bodey GP. Infection in cancer patients. Am J Med 1986; 81 (suppl 1A): 11-26.
 130. Andrew WM, Sumitra T, Roy H, et al. Systemic candidiasis in cancer patients. Am J Med 1984; 30: 20-27.

131. Thaler M, Patakia B, Shauker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Int Med* 1988; 108: 88-100.
132. Gold J. Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic diseases. *Am J Med* 1984; 76: 458-463.
133. Kahn FW, Jones JM. Latex agglutination tests for detection of candida antigens in sera of patients with invasive candidiasis. *J Inf Dis* 1986; 153: 579-585.
134. Piens MA, Guyotat D, Archibald E, et al. Evaluation of a Candida antigen detection test (Can-Tec[00e3]) in the diagnosis of deep candidiasis in neutropenic patients. *Eur J Clin Oncol* 1988; 24: 1655-1659.
135. Weiner MH. Antigenemia detected by radioimmunoassay in systemic aspergillosis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 793-796.
136. Gold JW, Fisher B, Yu B, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis by passive hemagglutination assay of antibody. *J Inf Dis* 1980; 142: 87-94.
137. Hugles TW, Bodey GP, Feld R, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Inf Dis* 1990; 161: 381-386.
138. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Reviews of infectious diseases* 1990; 2: 308-329.
139. The European Organization for the research and treatment of cancer International antimicrobial therapy cooperative group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86: 668-672.
140. Bodey GP, Samonis G, Rolston K. Prophylaxis of candidiasis in cancer patients. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 24-28.
141. Ezdinli EZ, Sullivan AD, Wasser LP, Kim V, et al. Oral amphotericin for candidiasis in patients with hematologic neoplasms. An autopsy study. *JAMA* 1979; 242: 258-260.
142. Jones PG, Kauffman CA, Auliffe LS, et al. Efficacy of ketoconazole v nystatin in prevention of fungal infections in neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1984; 144: 549-551.
143. Shepp DH, Klosterman A, Siegel MS, et al. Comparative trial of ketoconazole and nystatin for prevention of fungal infection in neutropenic patients treated in protective environment. *J Infect Dis* 1985 ; 152: 1257-1263.

144. Wingard JR, Vaughan WP, Braine HG, et al. Prevention of fungal sepsis in patients with prolonged neutropenic: A randomised, double blind placebo controlled trial of intravenous miconazole. *Am J Med* 1987; 83: 1138-1142.
145. Denning D, Tucker R, Hauson L, et al. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 1989; 86: 791-800.
146. Myerowitz RL, Pazin GJ, Allen CM. Disseminated candidiasis: changes in incidence, underlying diseases and pathology. *A.J.C.P* 1977; 68: 29-37.