

11237

25
51



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

Centro Hospitalario "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

Inmunoglobulinas y Proceso Infeccioso en Pacientes Oncológicos
Tratados en Quimioterapia y Radioterapia.

Estudio Realizado en Septiembre de 1983 a Agosto de 1984 en el
C. H. "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

T E S I S

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

P r e s e n t a

DR. ENRIQUE GIL BORJA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1984



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 esta 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.

I N D I C E

	página
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	2
GENERALIDADES	
-Historia	3
- Inmunidad Tumoral	4
- Inmunoglobulinas	8
- Factores que controlan el metabolismo de las inmunoglobulinas	11
- Efectos de los medicamentos sobre los niveles de inmunoglobulinas	13
- Efecto de la radioterapia sobre los niveles de inmunoglobulinas	15
- Metabolismo de las inmunoglobulinas en diversos padecimientos	17
- Deficiencia Inmunitaria y cancer humano.	19
- Cancer e infección	20
NATERIAL Y METODO	22
RESULTADOS	23
COMENTARIOS	29
CONCLUSION	33
BIBLIOGRAFIA	35

INTRODUCCION

En los últimos años, se ha dado una mayor importancia — al aspecto inmunológico de diversas enfermedades. Los padecimientos oncológicos, no han escapado a lo anterior; aún cuando la mayor parte de los estudios se han enfocado al análisis de la Inmunidad desde el punto de vista celular, el aspecto humoral, solamente en algún tipo de padecimientos oncológicos. Específicamente en los dependientes de células linfoides, mieloma múltiple y carcinoma nasofaríngeo, demostrándose no solamente la presencia de niveles de inmunoglobulinas bajas, sino también en ocasiones la elevación de estos valores.

Por otra parte, no se ha realizado una investigación de las modificaciones que pueden tener los niveles de Inmunoglobulinas, después del uso de la Quimioterapia y/o Radioterapia, aplicada en el tratamiento de diversos padecimientos oncológicos.

Ya que solamente en algunos casos, se ha hecho un análisis, en relación a los niveles de Inmunoglobulinas, asociándolos — al estado de la enfermedad y su pronóstico.

Además es conocido que estas partículas tienen interacción con la inmunidad celular, por esto consideramos conveniente — el observar si la disminución de estos valores se asocia a la presencia de proceso infeccioso y utilizarla como parámetro, para sospechar la presencia de infección, ya que en estos pacientes la manifestación de la misma desde un punto de vista clínico es inespecífica.

Y valorar si las alteraciones encontradas, se asociaban con la evolución clínica, supervivencia y muerte de estos pacientes pediátricos.

OBJETIVOS:

-Determinar los niveles de Immunoglobulinas en el paciente oncológico y valorar el efecto que puedan tener la Quimioterapia y la Radioterapia sobre los mismos.

-Determinar cuales son los gérmenes más frecuentes que producen proceso séptico en pacientes oncológicos.

-Establecer si existe correlación entre la variación de los niveles de immunoglobulinas y el proceso séptico.

GENERALIDADES

HISTORIA

Erich propuso desde el año de 1900, en su teoría de "Horror Autotóxico", la posible participación del sistema inmunológico en la destrucción de las células tumorales, ya que se había descrito anteriormente que mujeres con carcinomas de glándula mamaria, en el estudio histológico, mostraban infiltración linfocítica en la zona del tumor y tenían un pronóstico más favorable que en aquellas en las que no se encontraban linfocitos. Aún cuando justificaba las alteraciones inmunológicas como consecuencia de un problema de índole nutricional más que a la acción antigénica.

En 1905 Clowes y Basalack observaron que en algunos animales la regresión espontánea de los tumores era común. Decidieron transplantar a los animales en los que se observaba el fenómeno anterior, con tejidos provenientes de la misma línea tumoral y estos animales eran resistentes al trasplante. En base a esta observación propusieron la posibilidad de la existencia de antígenos tumorales específicos, y que incluso éstos podrían ser transferidos a través del suero.

En 1929 Weglon, publicó su artículo "Inmunidad hacia los tumores transplantables", en el cual en forma irónica atacaba y desechaba las teorías anteriores ya que hablaba de que la falta de homogeneidad de los animales de experimentación usados, condicionaba la posibilidad de resultados alterados.

Esto quedó parcialmente en el olvido ya que hasta el año de 1940 se logró la producción de ratones endogámicos en los laboratorios Jackson; en estos animales se realizaron los mismos experimentos hechos en 1905; en 1953 por Foley, sin embargo fueron criticados ya que dependían del grado de homogeneidad de los ratones empleados en el experimento, y se pensaba sobre la posible influencia de factores heterocigotos residuales.

En 1957 Prehn y Main eliminaron esta posibilidad y demostraron la existencia de antígenos tumorales.

INMUNIDAD TUMORAL

En la mayor parte de los tumores experimentales se ha logrado demostrar la presencia de estos antígenos tumorales, y se cree que el desarrollo de estos neo-antígenos, tengan relación con la formación maligna de la célula. Existe duda y aún no está adecuadamente aclarado si existen o no tumores no inmunógenos, sin embargo esto último es aceptable ya que los tumores pueden ser antígenicos más no inmunógenos. Se concluye que los tumores poseen determinantes de membrana que pueden dar lugar a una interacción específica con un elemento u otro de la respuesta inmunitaria.

Burnet y Medawar proponen que las células malignas se están produciendo en forma constante en todos los seres vivos, pero que además las células linfoides se encuentran "patrullando" al individuo, buscando y lisando estas células antes de que se desarrolle un tumor con manifestaciones clínicas.

Actualmente en un reporte de mecanismos de la inmunidad tumoral de Cohen y colaboradores (7), se refiere que existen varios mecanismos de respuesta inmunológica a los tumores que se dividen en dos grupos, uno que depende de la actividad celular en forma directa y otros en los que no:

Mediados por Células

- 1.- Citólisis por células T
- 2.- Citotoxicidad de linfocitos, dependiente de anticuerpos
- 3.- Macrófagos armados

Y los no mediados por células

- 1.- Complemento
- 2.- Linfocinas

Los linfocitos T desempeñan un papel importante en el rechazo de los tumores, y de los aloinjertos, la evidencia experimental indica que sólo los linfocitos maduros derivados del Timo,-

son los necesarios para este tipo de rechazo, esta destrucción de células tumorales es independiente del complemento, y no requiere de anticuerpos antitumorales, (aún cuando si éstos últimos se hallan presentes pueden tener un papel inhibitorio) lo importante y necesario es que las células T sean viables.

La citotoxicidad se lleva a efecto en dos fases. La primera es de contacto celular y es mediada por los receptores para el antígeno específico de la superficie del linfocito maduro, este potente enlace permite que los linfocitos citotóxicos sean absorbidos sobre capas únicas (monocapas) de células tumorales.

La adherencia a la célula tumoral es rápida y ocurre en cinco o diez minutos, depende de la energía aportada por el ATP., esta fase se puede encontrar inhibida en caso de que la concentración de AMPe intracelular del linfocito esté aumentado.

La segunda fase o de lisis celular requiere de varias horas, ya que ocurre exclusivamente por los cambios progresivos de la permeabilidad de la membrana de la célula tumoral, desorganizan de la regulación osmótica de la misma causando la ruptura final.

La citotoxicidad de linfocitos dependiente de anticuerpos se sugiere se debe a la actuación de células diferentes a los linfocitos T que reconocen la cubierta de anticuerpos que descansan sobre la membrana de la célula tumoral, se fija mediante el Fc y se necesita de un menor número de anticuerpos ligados a la superficie celular del tumor. Aparentemente la única inmunoglobulina útil dentro de este sistema es la IgG, ya que la IgA y la IgM no producen lisis.

Los macrófagos armados son el tercer tipo de célula citotóxica, su mecanismo lítico es inespecífico pero puede transformarse en específico dependiendo de los receptores de los antígenos fijados a su superficie.

Estos receptores específicos pueden ser de dos tipos:

a.- Anticuerpos citofílicos, IgM o IgG que se fijan a los macrófagos en forma habitual a través de los receptores Fc.

b.- O bien ser producto de la interacción recíproca de las células T y el antígeno.

La especificidad del sistema radica en el contacto entre las células tumorales y el macrófago, durante el contacto el macrófago se activa en forma inespecífica y es citotóxico, no solamente contra la célula para la que fué armado sino también para las células locales espectadoras.

La función del macrófago ha sido motivo de un estudio intenso, en la fase inicial de la experimentación se consideró que se trataba exclusivamente de un procesador del antígeno, antes de que la célula B fuese alimentada con el mismo antígeno, posteriormente se demostró que era necesaria su participación para la cooperación entre las células B y T, además del antígeno de inducción para la formación del anticuerpo. (20, 41).

Este se encuentra íntimamente ligado a la fase de inducción y efectora de la respuesta de células T contra los tumores, - éste último tiene un efecto retardante sobre el metabolismo de la célula tumoral. Por otro lado la respuesta inmunológica no mediada por células que sería la acción del complemento y las linfoquinas - que no son otra cosa más que macromoléculas sintetizadas por linfocitos; farmacológicamente activas, como respuesta al estímulo inmunario específico, las actividades de las linfoquinas son las siguientes:

- a.- Inhibición del movimiento de los macrófagos y de los polisacarídeos (FIN)
- b.- Factor reactivo cutáneo que ocasiona dilatación vascular y aumento de la permeabilidad capilar.
- c.- Linfotoxina que se cree es un factor citotóxico humoral capaz de lisar células blancas, o en algunos sistemas inhibir su desarrollo.

d.- Actividad quimiotáctica, la cual atrae macrófagos.

e.- Un factor blastógeno que provoca que los linfocitos sinteticen INA y se dividan.

Como se verá en algunas de éstas es importante la actuación de los anticuerpos que se fijan a la superficie de las células tumorales o bien a los macrófagos para poder llevar a efecto su acción citolítica.

Por lo tanto analizaremos su síntesis y características generales de los anticuerpos que para fines prácticos llamaremos - Inmunoglobulinas.

INMUNOGLOBULINAS

Las moléculas de inmunoglobulinas son sintetizadas y ensambladas en las células plasmáticas a través de la codificación dada por DNA y traducida hacia el citoplasma por el RNA, en este sistema las cadenas L (ligeras) se producen por siete u ocho ribosomas, y las H (pesadas) con dieciocho ribosomas; generalmente las células linfoides normales producen igual cantidad de un tipo que de otro.

Estas inmunoglobulinas se encuentran sintetizándose y estabilizándose en forma continua por lo que la medida de las inmunoglobulinas séricas es una observación estática del equilibrio de estos dos procesos dinámicos. (36, 41).

Como se mencionó en la parte anterior las inmunoglobulinas cuentan con dos cadenas polipeptídicas, la cadena H y L. Esto de acuerdo a sus pesos moleculares. Las cadenas L tienen a su vez dos variedades la Kappa y Lambda y son iguales para todas las clases de inmunoglobulinas.

Las cadenas H tienen regiones diferentes para cada clase de inmunoglobulinas, estas diferencias en la secuencia de los aminoácidos son la causa de las diferentes propiedades fisico-químicas y antigenicas de los cinco miembros que se conocen de las inmunoglobulinas. Dentro de este estudio propuesto se valorarán exclusivamente tres de estas inmunoglobulinas ya que la IgD no se asocia al cáncer dentro de los reportes de la literatura mundial, además de que la IgE se menciona en forma exclusiva para el mieloma múltiple que es un padecimiento que no se presenta en pediatría.

En el siguiente cuadro se resumen los datos más importantes de recambio de inmunoglobulinas en sujetos humanos:

Clase	Conc. en el suero mg/100 ml.	Confluencia plasmática de IgG mg/kg (a)	Coefficiente de distribución (b)	Tasa de recambio fraccionada % - dia. (c)	Tasa de síntesis mg/kg/dia (d)
IgG	600-1600	280/820	0.32/0.64	4.3/9.8	20/60
IgA	230	101	0.55	24.0	24
IgM	100	23	0.74	10.6	2.2

a) Confluencia plasmática

$$IgG \text{ mg/kg} = \frac{\text{Vol. Plasmático} \times \text{conc. en suero mg/100 ml.}}{\text{Peso corporal en Kilos}}$$

- b) Coeficiente de distribución, es la fracción de inmunoglobulina G corporal total localizada en el plasma.
- c) Tasa de recambio fraccionada, es el porcentaje de la confluencia plasmática catabolizada y depurada en la orina en 24 hrs.
- d) Tasa de síntesis, ésta es igual a la tasa catabólica de IgG, - en condición de equilibrio con las concentraciones sostenidas de proteínas séricas y peso corporal.

En el siguiente cuadro se mencionan las propiedades estructurales y funcionales de las inmunoglobulinas.

	IgA	IgG	IgM
Peso Molecular	180,000	150,000	900,000
Vida Media (dias)	6	25	5
Distribución	Liq. extracelular especial mente.	Liq. Extra - celular.	Plasma
Transferencia Placentaria	no	si	no
Fijación de Complemento	no	si	no

FACTORES QUE CONTROLAN EL METABOLISMO DE LAS INMUNOGLOBULINAS.

La clave inicial para la síntesis continua de las inmunoglobulinas en los individuos normales, depende de la estimulación antigénica de muchas fuentes.

En los animales de experimentación a los cuales se les coloca en medios estériles, aislados de gérmenes, se encuentran - las cifras de inmunoglobulinas bajas, por otro lado, las determinaciones de inmunoglobulinas en pacientes con infección crónica, se encuentran elevadas. A medida que se ejerce control y la infección entra en remisión, las inmunoglobulinas tienen un descenso hasta - llegar a la normalidad. Se desconoce el mecanismo a través del - cual se presenta esta situación. Aún cuando a últimas fechas se ha hecho mención de la presencia de factores de bajo peso molecular, - asociados con ciertos tipos de células plasmáticas o de linfocitos que parecen bloquear la síntesis de inmunoglobulinas.

La inmunoglobulina que se ha analizado más ampliamente - en relación a esta situación, es la inmunoglobulina G, aún no se - han establecido los sitios reales de catabolismo de las mismas, ni los factores de control, es evidente que es necesaria una región - F_c intacta para su catabolismo normal, aún cuando se desconoce hasta la fecha cual fragmento de F_c controla este mecanismo, es claro que la unión de alguna otra molécula o célula a estos receptores - protege a la inmunoglobulina del catabolismo, y es fundamental (este receptor) para la captación celular específica o el transporte de la molécula unida. Por lo tanto, la propuesta teórica es de que las inmunoglobulinas no unidas, son susceptibles de ser catabolizadas.

Las conclusiones de las investigaciones han atribuido un papel importante en el catabolismo de las inmunoglobulinas, ya que se identificaron receptores F_c en las microvelocidades de las células de la mucosa intestinal. Se cree que existen los mismos en - otras membranas del cuerpo, que requieren del transporte de inmunoglobulinas, pero no se ha localizado el sitio exacto del catabolismo.

so, excepto para la proteína de Bence Jones, cuyo sitio de catabolismo es el riñón, sin embargo, en sujetos normales el riñón no tiene ninguna actuación respecto del catabolismo.

EFFECTOS DE MEDICAMENTOS SOBRE LOS NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS

Se han estudiado los efectos de algunos medicamentos inmunosupresores, para alterar las manifestaciones de la función inmunitaria anormal, en pacientes con padecimientos diversos. De los medicamentos que se conoce más ampliamente su efecto sobre el metabolismo de las inmunoglobulinas, se encuentran los corticoides y la asatiopirina. Los estudios iniciales se realizaron en animales, donde se demostró que la aplicación de dosis elevadas de prednisona, disminuía la supervivencia de las inmunoglobulinas asociado a un aumento de la tasa catabólica. (8-16)

En seres humanos se ha estudiado la acción de este medicamento en relación a múltiples enfermedades, entre las que se incluyen: artritis reumatoidea, lupus eritematoso generalizado, artritis psoriásica, asma, sarcoidosis, esclerodermia, hepatitis crónica activa y trasplante renal. Al aplicar en estos pacientes dosis terapéuticas, cursaron con datos de hipercatabolia, con aumento de la tasa de recambio fraccionada y acortamiento de la vida media en el plasma. La alteración principal ocurre en la síntesis de IgG y se refleja en las concentraciones de la misma en el plasma, al final comienza a una baja importante de las concentraciones de IgG, si la tasa de síntesis permanece sin cambio o disminuye - (41).

En los pacientes tratados con asatiopirina, se observó - un 33.4% de reducción en la velocidad de síntesis de IgG, en los - pacientes manejados con prednisona se observó la misma situación.

Los antimetabolitos, que incluyen medicamentos del grupo de purinas y pirimidinas, así como los antagonistas del ácido fólico, afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos, y son altamente dañinos para la división y diferenciación celular. Incluyendo en - estas condiciones la respuesta a la estimulación inmúgena.

Muchos de estos antimetabolitos que inhiben la proliferación neoplásica y a otras células de división rápida, se ha demostrado que inhiben la respuesta inmune cuando se aplican junto con

el inmunógeno. Por ejemplo; la 6-mercaptopurina, suprime la formación de anticuerpos contra el inmunógeno, lo mismo sucede con la 5-Bromo desoxiuridina, que se incorpora a la molécula de DNA, y a dosis mayores bloquea la síntesis de DNA, y la división celular.

Con el uso de la actinomicina-D la formación de anticuerpos puede persistir por varios días posterior a la aplicación del medicamento, esto probablemente se deba a que el RNA sea relativamente estable, pero en el momento en que se lleva al cabo la aplicación del inmunógeno, esta producción disminuye o se detiene parcialmente; lo que aparentemente está justificado por la necesidad de que se forme un nuevo RNAm, para reiniciarse la síntesis de anticuerpo.

Los agentes alquilantes como la mostasa nitrogenada, fragmentan la división celular por bloqueo de los enlaces cruzados de DNA, incluso este medicamento alquila a las proteínas. También se conocen como drogas radionmísticas, por sus efectos biológicos semejantes a las radiaciones con Rayos X. Estas drogas se emplean a intervalos frecuentes para sostener la inmunosupresión.

EFFECTO DE LA RADIOTERAPIA SOBRE LOS NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS.

La aplicación de rayos X con dosis subletales (400 a — 500 rads), pueden deprimir la respuesta de anticuerpos a diferentes inmunógenos pero no en forma permanente.

Los efectos sobre la respuesta primaria son los siguientes:

1.- Cuando la radiación se aplica doce horas antes de la exposición al estímulo inmunógeno, ocurre una desaparición total de anticuerpos sin nueva formación de los mismos, hasta un período prolongado posterior en que se reinicia la síntesis; cuando el intervalo de aplicación es entre 24 y 48 horas previas, la supresión de anticuerpos posterior es de mayor duración.

2.- Cuando se aplica la radiación 12 o 24 horas después de la exposición al estímulo inmunógeno, los títulos de anticuerpos permanecen dentro de límites normales a nivel plasmático, aún cuando posteriormente se observan una discreta disminución en los niveles séricos de los mismos.

3.- Si la radiación se da dos días después de la exposición al inmunógeno, los títulos de anticuerpos permanecen dentro de límites altos mayores que en los pacientes control no irradiados, éste es lo que se ha observado en los pacientes que se han sometido a experimentación, aún cuando no se tiene explicación precisa que justifique la aparición de este tipo de fenómenos.

Lo que sí se conoce es el hecho de que la radiación permite la desintegración de los linfocitos, se acompaña de una capacidad de mitosis disminuida, la duración de esto dependerá de la cantidad de rads aplicados. Pero la proliferación de las células linfoides se reinicia tres o cuatro semanas después (8).

Si durante este lapso inicial se aplica algún inmunógeno no existe producción de anticuerpos, hasta que se recuperan la capacidad mitótica de estas células, probablemente la disminución de la cantidad del inmunógeno durante este tiempo de bloqueo celu-

lar, permita que la respuesta posterior en relación a los niveles de anticuerpos sea menor o cercana a lo normal, la exposición a la radiación tiempo después de la aplicación del inmunógeno permite - que algunas células hayan sido sensibilizadas y estimuladas para - la producción de anticuerpos, persistiendo con esta producción, a pesar de la "Radiación Masiva", y más aún se cree que en forma com pensadora aumenten su función al no encontrar un apoyo en el resto del sistema linfóide que se encuentra deprimido.

METABOLISMO DE INMUNOGLOBULINAS EN DIVERSOS PADECIMIENTOS.

Hipogammaglobulinemia

En este padecimiento se encuentran las siguientes alteraciones:

- 1.- Disminución de la concentración sérica de IgG.
- 2.- Distribución normal de la confluencia intravascular.
- 3.- Reducción de las confluencias plasmática y corporal total de IgG.

Por otra parte se encontró que la velocidad de síntesis de esta inmunoglobulina se encontraba disminuida o en límites normales bajos, con una vida media plasmática normal o prolongada y una tasa de recambio normal o reducida.

La poca cantidad de inmunoglobulina sintetizada en estos enfermos es lentamente catabolizada, y por lo tanto sobrevive mayor tiempo.

Existen dos alteraciones raras que se caracterizan también por hiperatabolismo:

1.- Hipoproteinemia Hiperatabólica Familiar Idiopática, la cual afecta a muy diversas proteínas incluyendo a las inmunoglobulinas, pero puede ocurrir que este hiperatabolismo se asocie exclusivamente a algún tipo de proteína en particular.

2.- Distrofia Miotónica, en este padecimiento se descompone el mecanismo de la hiperatabolia.

Hipergammaglobulinemia

Gammapatía Policlonal

En este tipo de padecimiento se encuentra un aumento importante de la confluencia plasmática y corporal total, con aumento de la velocidad de síntesis, acortamiento de la vida media y aumento de la tasa de recambio fraccionada. La velocidad de síntesis de la inmunoglobulina es tan elevada que no sólo da como consecuencia una compensación contra el hiperatabolismo, sino que además se mantienen concentraciones séricas elevadas.

Gammopatia Monoclonal

En este padecimiento se encuentra un aumento de la concentración plasmática y corporal total de la inmunoglobulina, con elevación importante de la velocidad de síntesis, una tasa de recambio aumentada y vida media plasmática disminuida, la elevación de las cifras de la inmunoglobulina se deben fundamentalmente al aumento tan exagerado de su síntesis.

DEFICIENCIA INMUNITARIA Y CANCER HUMANO.

Si estamos de acuerdo en la situación de que la inmunidad del huesped es responsable de la inhibición del desarrollo tumoral, concluiremos que la vigilancia inmunológica es real y significativa. Luego entonces los pacientes que manifiesten algunas inmunodeficiencias serán más propensos a padecer alguna enfermedad de tipo neoplásico, ésto es cierto ya que por ejemplo la agammaglobulinemia del tipo Bruton, va asociada a una elevación de la frecuencia de padecimientos linforeticulares, la deficiencia inmúnica - yatrogénica también se asocia a la presencia de tumores, por ejemplo los pacientes manejados con suero antilinfocítico, tienden a desarrollar neoplasias linforeticulares. La relación no es directa ya que prácticamente el paciente con este tipo de alteración debería desarrollar tumores en todos los tejidos somáticos y no solamente en los sitios blanco de la inmunosupresión.

Pero por otro lado es importante manifestar que en un análisis general de los pacientes con tumores incipientes, no tienen ningún déficit inmunitario detectable, este déficit se manifiesta posteriormente como complicación secundaria de la extensión de la enfermedad (15, 37).

Vale la pena hacer hincapié que en los padecimientos del sistema linfoide y reticuloendotelial, existen ciertos patrones de deficiencia inmunitaria que pueden ser detectados en la fase temprana de la enfermedad, ésto se traduce en forma característica por la incapacidad del sujeto a la respuesta de hipersensibilidad cutánea tardía a numerosos antígenos y la imposibilidad de hacer que la respuesta sea positiva.

A primera vista lo anterior sugiere un déficit de la inmunidad medida por células, pero en un estudio integral del paciente incluyendo la valoración cuantitativa de la función de su inmunidad celular, no se encuentra un déficit significativo que justifique ésto, se cree entonces que se debe a una respuesta inflamatoria deficiente.

En cuanto a las causas más frecuentes de muerte en el paciente oncológico se ha descrito a la infección; como consecuencia directa de la alteración de las defensas o sistema inmune normal - del huésped que puede ser resultado de la propia malignidad del pa - decimiento o del tratamiento aplicado al paciente (31, 32).

Si valoramos lo descrito en párrafos anteriores veremos que se ha hecho referencia a que los pacientes con neoplasias del sistema retículoendotelial tienen una producción anormal de anti - cuerpos; además de que el tratamiento de éstos tiene una acción - citotóxica, que incluye a las células B, provocando consecuentemeg - te una disminución en la producción de anticuerpos como respuesta - a la acción antigénica.

Existen reportes, en los que se refiere que alteraciones de los niveles de inmunoglobulinas, no sólo de deficiencia, sino - de producción exagerada de inmunoglobulina A (4, 12, 17, 18, 19) - asociados a padecimientos oncológicos diversos; demostrado esto ú - ltimo por varias técnicas de laboratorio entre las que se incluyen - anticuerpos monoclonales marcados (15) inmunofluorescencia, etc. - Para determinar la presencia de este tipo de anticuerpos, como en - el caso de la IgM en el linfoma de Burkitt, asociándose a la acción del virus de Epstein Barr (13).

Estas distintas determinaciones, han sido en algunos ca - sos reportadas como elevación significativa de IgA, que después del manejo con quimioterapia o radioterapia, tienden a corregirse hacia límites normales, asociándose desde el punto de vista clínico a una mejor evolución y pronóstico (25, 39, 40).

CANCER E INFECCION

La mayor parte de los pacientes con cancer durante su es - tancia hospitalaria cursan con fiebre entre un 55 y 60%, de los - cuales en el 60 o 70% de los casos esta manifestación es secunda - ria a proceso infeccioso. En la mayor parte de las veces es difi - cil determinar desde un punto de vista clínico la presencia de in -

fección, ya que los pacientes en un buen porcentaje presentan granulocitopenia y a consecuencia de esto no muestran una respuesta de tipo inflamatorio normal, o si la hay es escasamente adecuada. Además de que la mayor parte de los procesos infecciosos en pacientes oncológicos no tratados son fatales (31, 32, 33).

Se menciona además que dentro de los sistemas protectores básicos para la defensa inmunológica de ciertos órganos se tiene la participación activa de las inmunoglobulinas; por ejemplo a nivel del tejido pulmonar se menciona la participación de las inmunoglobulinas A y G, las cuales junto con el resto de la inmunidad, incluida la de tipo celular se ven alteradas por la quimioterapia y la radioterapia.

En el tracto gastrointestinal se ha demostrado que la presencia de inmunoglobulina A secretoria es un factor importante para la defensa del huésped en contra del proceso infeccioso.

Por lo tanto independientemente de la acción directa que pudiera tener el proceso neoplásico sobre la producción y buen funcionamiento de la inmunidad humoral, es bastante importante la acción inmunosupresora de la quimioterapia y la radioterapia que pudiera influir en alguna forma en la producción de las inmunoglobulinas, y que este factor de inmunidad aún cuando no es el único — tenga una influencia importante dentro de la defensa del huésped — y consecuentemente la alteración del mismo facilite la aparición de proceso infeccioso.

MATERIAL Y METODO

El diseño del estudio fué longitudinal, prospectivo, se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al servicio de Oncología Pediátrica del Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del ISSSTE, en el periodo comprendido del 10. de Septiembre de 1983 - al 31 de Agosto de 1984, en los cuales se estableció diagnóstico-oncológico por "reporte histopatológico", y que no habían recibido para el manejo de su padecimiento Quimioterapia ni Radioterapia, además de que su diagnóstico no incluyera a los padecimientos agrupados dentro de las leucemias.

El estudio se desarrollo de la siguiente manera, en el momento del diagnóstico se tomó muestra de sangre para determinación de niveles de inmunoglobulinas, éstas se tomaron en forma - subsecuente a los tres meses y seis meses de la primera muestra, - además en la primera fase se tomó exudado faríngeo, coprocultivo, urocultivo y hemocultivo, para determinar si existía infección - asociada y en caso de que se presentara cuadro febril o sospecha - de proceso infeccioso en cualquier época del control se tomaban - estos estudios.

El grupo de estudio fué de once pacientes.

Las variables primarias analizadas fueron las siguientes:

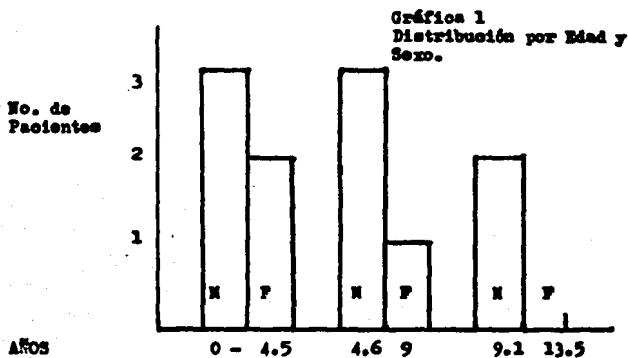
- 1.- Tipo de Tratamiento: radioterapia o quimioterapia.
- 2.- Niveles de inmunoglobulinas A, G y M.
- 3.- Resultado de cultivos de exudado faríngeo, coprocultivo, urocultivo y hemocultivo.

Las variables secundarias analizadas fueron las siguientes:

- 1.- Edad
- 2.- Sexo
- 3.- Diagnóstico oncológico
- 4.- Pacientes muertos por causa oncológica
- 5.- Pacientes muertos por causa infecciosa

RESULTADOS:

Se estudiaron once pacientes cuyas edades oscilaron entre un año nueve meses y trece años dos meses. La distribución por edad y sexo se indica en la gráfica 1.



De los cuales en la siguiente relación se especifica el diagnóstico oncológico, el cual se estableció por examen histopatológico.

Linfoma de Hodgkin	2
Linfoma no Hodgkin	3
Histiocitosis X	2
Hepatoblastoma	1
Nefroblastoma	1
Osteosarcoma	1
Retinoblastoma	1
T O T A L	11

Respecto a los resultados de los cultivos realizados a estos pacientes se observó que tanto el exudado faríngeo así como el coprocultivo realizado durante todas las fases del estudio de los pacientes se encontraron con flora normal sin que existiera

correlación con el estado clínico del paciente.

Por otra parte se reportaron tres urocultivos positivos, uno de ellos positivo a *Proteus* en el paciente con hepatoblastoma sin consecuencia grave.

Dos urocultivos positivos a *E. Coli* en una paciente con linfoma de Burkitt con diagnóstico clínico de infección de vías urinarias; esta paciente falleció por causa oncológica.

De todos estos pacientes, exclusivamente se reportaron tres hemocultivos positivos, uno a *Enterobacter Cloacae* el cual coincidió y se justificó como muerte por septicemia en una paciente con histiocitosis X; dos hemocultivos positivos a *Klebsiella Pneumoniae*, uno de éstos en un paciente que cursó con síndrome febril, y el otro positivo también al mismo germen, se encontró como causa de muerte en un paciente con linfoma no Hodgkin.

En la siguiente tabla se especifica el número de pacientes que fallecieron durante el estudio y los que sobreviven:

Sobreviven	6
Fallecieron	5
TOTAL	11

Causa de Muerte:

Oncológica	2
Infecciosa	3 ¹
TOTAL	5

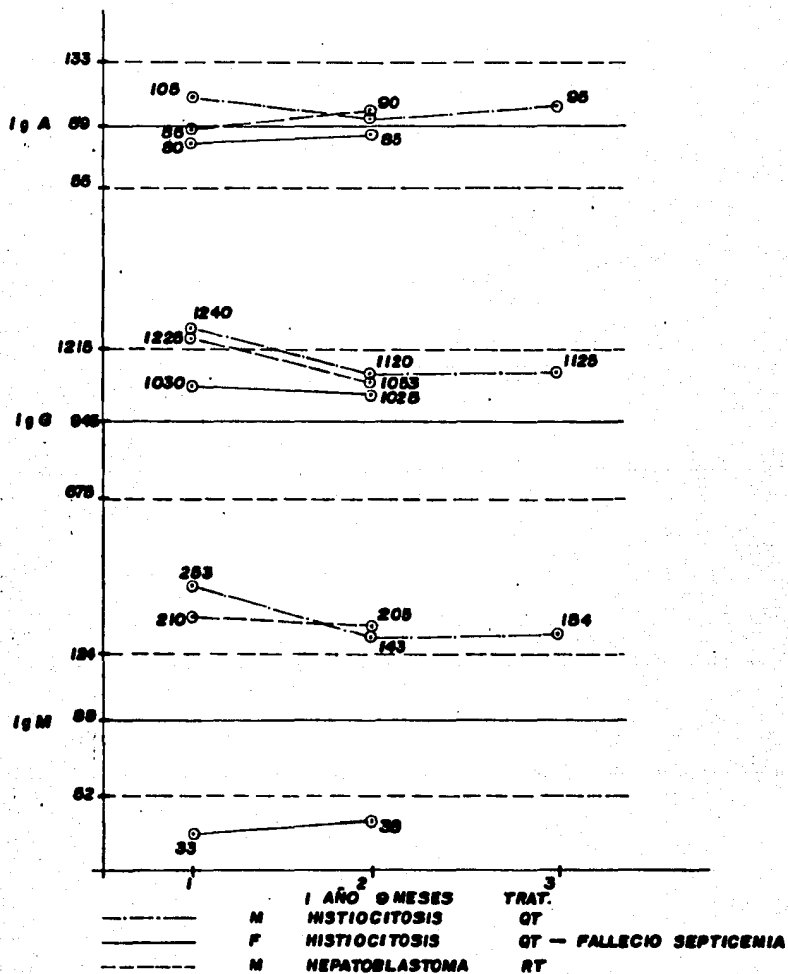
(¹) Sólo en dos pacientes se logró documentar hemocultivo positivo y muerte por septicemia, en uno de ellos cursó con bronconeumonía y síndrome febril, lo cual se justificó desde un punto de vista clínico y radiológico, pero con hemocultivo negativo.

A todos estos pacientes se les dió tratamiento específico contra la alteración oncológica diagnosticada, utilizando quimioterapia y/o radioterapia como se especifica en la siguiente tabla.

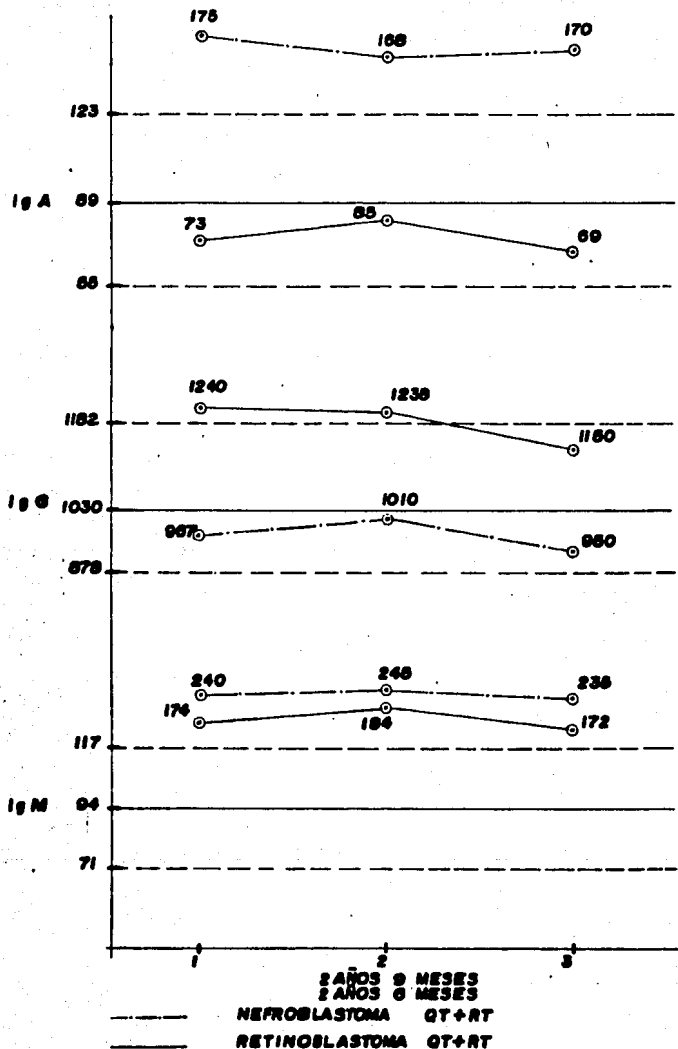
Tratamiento	No. de Pacientes
QT + RT	8
RT	1
QT	2
TOTAL	11

En relación a los valores de inmunoglobulinas obtenidos en estos pacientes durante el muestreo, se tuvo la necesidad de dividirlos en seis grupos, ésto de acuerdo a la edad, ya que para cada grupo los valores normales esperados son diferentes.

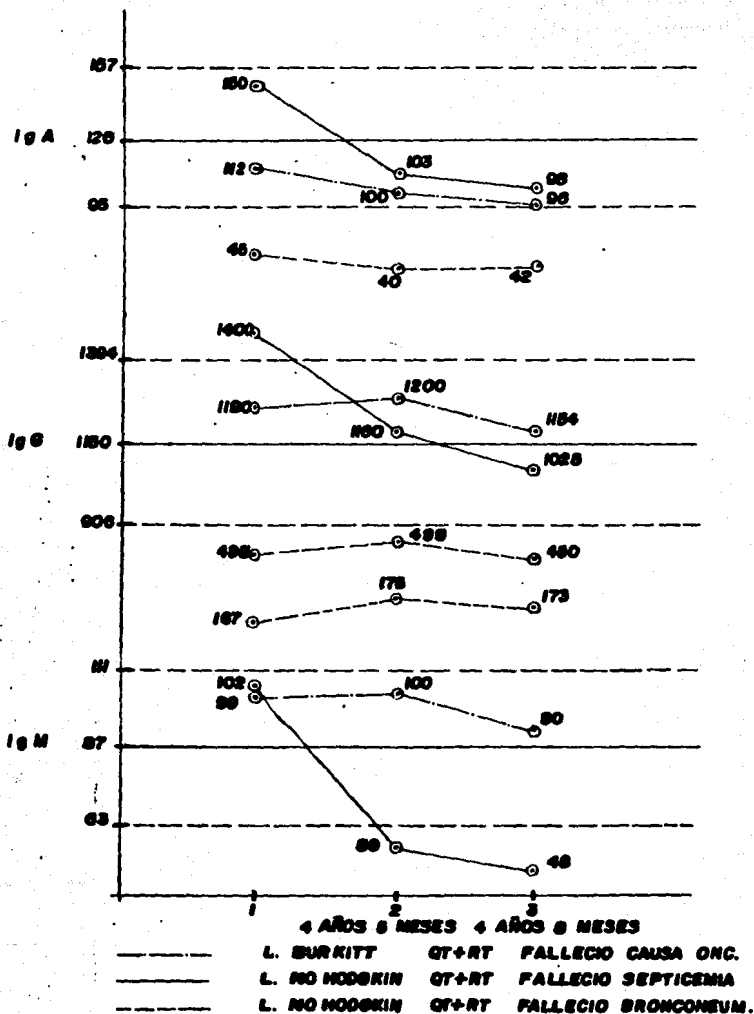
En las gráficas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 se observa el comportamiento que tuvieron los niveles de inmunoglobulinas tomados al mismo tiempo a los tres meses y seis meses en los distintos pacientes, su diagnóstico oncológico así como también si fallecieron ó no, y el tratamiento que se instituyó para cada uno de ellos.



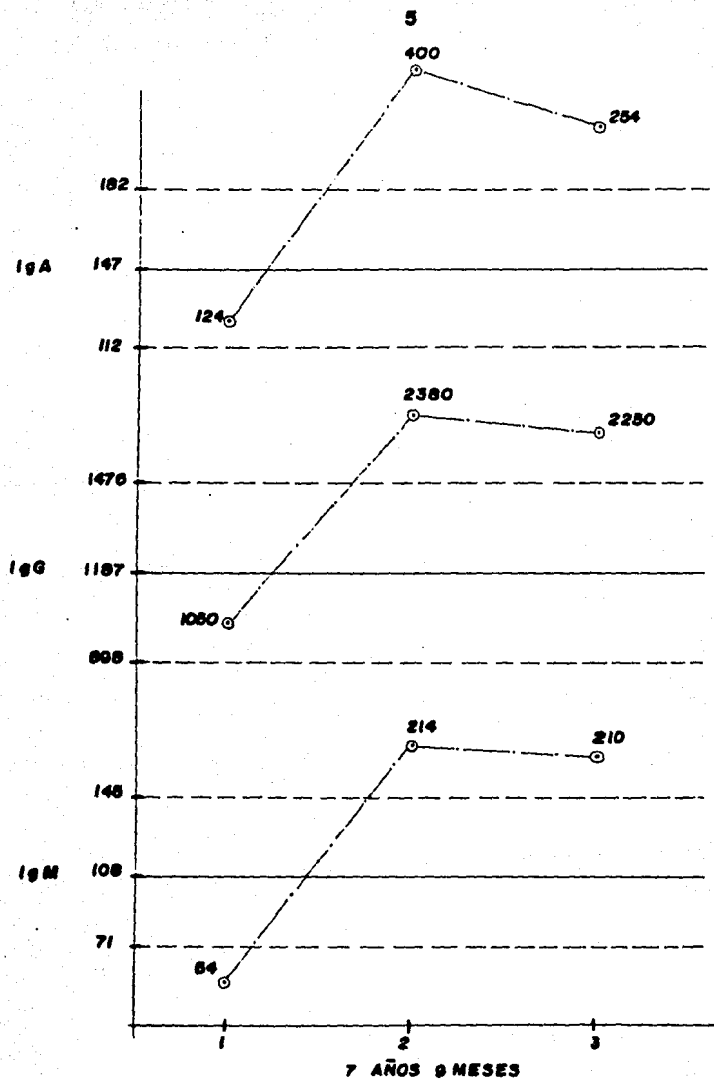
NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS



NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS

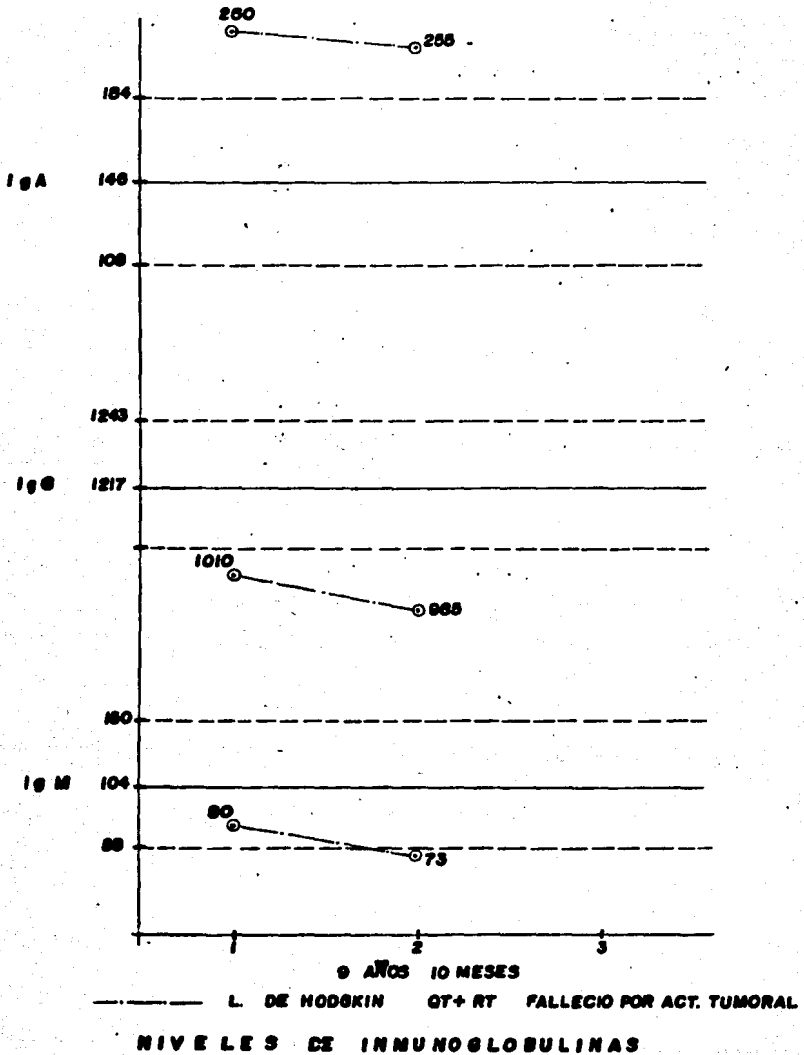


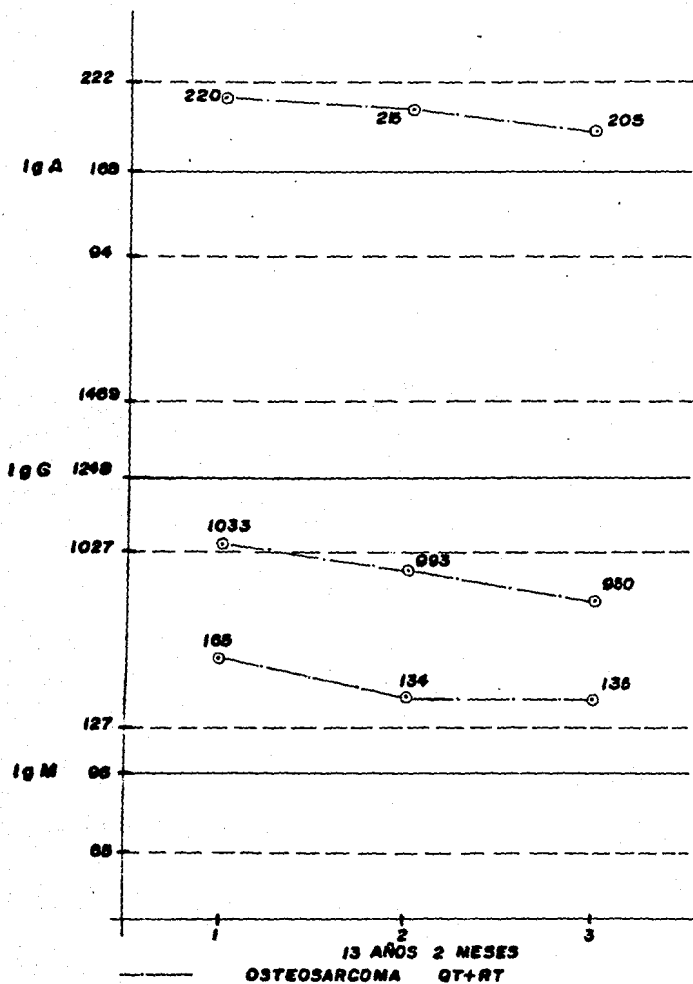
NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS



— LINFOMA DE HODGKIN RT

NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS





NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS

A continuación se hará un análisis cualitativo de los datos observados en las gráficas antes expuestas, ya que no se puede establecer una comparación cuantitativa por tener pacientes con edades diferentes y consecuentemente con niveles normales también diferentes.

Este análisis se hizo en los siguientes términos: Concentración Global de los resultados obtenidos de las muestras tomadas al ingreso de los pacientes al protocolo de estudio y durante las dos tomas posteriores de control.

Niveles de Inmunoglobulina A

A su ingreso:

No. de Pacientes	
Alto	4
Normal	6
Bajo	1
T O T A L	11

2da. Muestra:

	Alto	Normal	Bajo	No. de Pacientes
Aumentó	2	2	0	4
Disminuyó	3	3	1	7
T O T A L	5	5	1	11

3a. Muestra:

	Alto	Normal	Bajo	No. de Pacientes
Aumentó	1	0	0	1
Disminuyó	2	4	1	7
No tomadas (*)	-	-	-	3
T O T A L	3	4	1	11

(*) No se tomaron estas muestras debido a que los pacientes fallecieron antes de dicho control.

Niveles de Inmunoglobulina G

A su ingreso: No. de Pacientes

	No. de Pacientes
Alto	4
Normal	5
Bajo	2
TOTAL	11

2da. Muestra:

	Alto	Normal	Bajo	No. de Pacientes
Aumentó	1	2	1	4
Disminuyó	2	3	2	7
TOTAL	3	5	3	11

3a. Muestras:

	Alto	Normal	Bajo	No. de Pacientes
Aumentó	0	0	0	0
Disminuyó	2	4	2	8
No tomadas (*)	-	-	-	3
TOTAL	2	4	2	11

(*) No se tomaron estas muestras debido a que los pacientes fallecieron antes de dicho control.

Niveles de Inmunoglobulina M

A su ingreso:	No. de Pacientes	
Alto		6
Normal		3
Bajo		2
TOTAL		11

2da. Muestras:

	Alto	Normal	Bajo	No. de Pacientes
Aumentó	4	1	1	6
Disminuyó	3	0	2	5
TOTAL	7	1	3	11

3a. Muestra:

	Alto	Normal	Bajo	No. de Pacientes
Aumentó	0	0	0	0
Disminuyó	6	1	1	8
No tomadas (*)	-	-	-	3
TOTAL	6	1	1	11

(*) No se tomaron estas muestras debido a que los -
pacientes fallecieron antes de dicho control.

COMENTARIOS:

Dentro de los pacientes analizados se encontró que tres son mujeres y ocho hombres, ésto no es importante ya que fueron - pacientes que llegaron en forma no prevista con diagnósticos de - diferentes padecimientos oncológicos. De éstos, cinco correspondieron a padecimientos linfoproliferativos, el resto se dividió - entre cinco padecimientos distintos.

En algunos de éstos se detectó proceso infeccioso asociado, causado por germen gram negativo, ésto concuerda con la literatura mundial (31, 32, 35) ya que en dos pacientes se encontraron urocultivos positivos, así como dos hemocultivos positivos - asociados con la muerte de los pacientes, lo que también corresponde a lo descrito con antelación a este estudio, ya que del total de los pacientes muertos tres tuvieron como causa principal - de muerte un proceso infeccioso asociado.

La terapia establecida para el padecimiento de base fué instituida de acuerdo a los protocolos específicos propuestos para cada padecimiento, incluyendo dentro de éstos a dos o más de - los siguientes medicamentos: Vincristina, Actinomicina D, Adriamici-na, Ciclofosfamida, Procarbarsina, Cis-platinum, Methotrexate, - Prednisona y/o Hidrocortisona; vale la pena hacer mención de que - dos pacientes en los cuales se hizo el diagnóstico de histiocitosis X, su terapéutica se basó exclusivamente en Methotrexate, - otro paciente con linfoma de Hodgkin solamente recibió radioterapia y los ocho restantes en forma combinada quimioterapia y radioterapia.

A pesar de la diferencia en cuanto al tipo de manejo - establecido, el comportamiento final de los niveles de inmunoglobulinas resultó de acuerdo a lo esperado (27, 32, 35, 36) aún - cuando en la literatura no se hace mención específica de las altas razones que ocurren en los niveles de inmunoglobulinas en diversos padecimientos sino que se menciona casi en forma exclusiva, - por supuesto que hablando de niños, a procesos oncológicos rela -

cionados con sistema linfoproliferativo.

Al ingreso de los pacientes al protocolo de estudio propuesto, una vez establecido el diagnóstico histopatológico se les tomó muestra de sangre para determinar los niveles de inmunoglobulinas; de la misma manera a los tres y seis meses de establecido el diagnóstico, excepto en tres pacientes en los cuales no se pudo concluir el protocolo de estudio, aún cuando incluimos sus primeros resultados dentro de este trabajo, ya que fallecieron antes de la tercera fase de estudio.

A su ingreso los niveles de inmunoglobulina A, se encontraron en seis pacientes dentro de límites normales en cuatro en límites altos y uno en límites bajos; al realizar la segunda muestra se notó una disminución progresiva de los niveles iniciales en siete de los casos, independientemente de encontrarse en la fase inicial del estudio en niveles bajos o altos; en la tercera muestra solamente aumentó el nivel de inmunoglobulina A en un paciente; en el resto disminuyó.

Por otra parte, los niveles de inmunoglobulina G en la fase inicial del estudio se encontraron dentro de límites normales en cinco pacientes, en dos dentro de límites bajos y en cuatro dentro de límites altos. En la segunda muestra se notó un descenso progresivo de los niveles de inmunoglobulina ya que fué similar al de IgA en siete pacientes. En la tercera muestra también ocurrió en forma similar ya que el total de pacientes vivos tuvo una disminución en los niveles antes mencionados.

Agrupando los resultados de ambas inmunoglobulinas en las tres fases del estudio, se puede observar que son similares; éstas tienden a tener una disminución progresiva en la mayoría de los casos, aún cuando el descenso no ocurre en forma significativa.

En relación a los resultados obtenidos al ingreso de los pacientes al protocolo, de la IgM se observó que en seis de los casos se encontraban cifras altas, en tres normales y en dos bajas.

En la segunda muestra se observó, paradójicamente al resto de las inmunoglobulinas un aumento en seis de los pacientes y disminución en cinco. En la tercera muestra se notó una disminución en las cifras de inmunoglobulina M, aún cuando es importante mencionar que de los ocho pacientes en seis a pesar de disminuir persistieron en límites altos.

De acuerdo con estos resultados vemos que existen una tendencia a disminuir los niveles de las inmunoglobulinas aunque esto no es tan significativo, esta situación puede estar influenciada por la acción de la quimioterapia o de la radioterapia (9, 35, 40), o bien ser consecuencia de la enfermedad neoplásica de fondo (11, 26).

Por otra parte es conveniente hacer hincapié que si revisamos el estado inicial de los niveles de las diferentes inmunoglobulinas estudiadas, en la mayor parte de los pacientes se encuentran dentro del límite normal o alto, ésto nos trae a primera vista que la producción de inmunoglobulinas no se encuentra comprometida a pesar de cursar con un padecimiento neoplásico de fondo.

No se pudo establecer la asociación de alguna gammopatía asociada, a pesar de encontrarse niveles de IgA elevados; ésto por no poderse realizar la valoración de la vida media, velocidad de síntesis, tasa de recambio fraccionada, etc. (5, 35, 41).

Otra situación que logramos comprobar es el hecho de que en los pacientes con enfermedad linfoproliferativa que cursaron con un decremento más o menos importante y sostenido de los niveles de inmunoglobulinas, así como en una paciente con diagnóstico de histiocitosis X que cursó con valores iniciales de IgM bajos, pero que en ambos casos no existió recuperación hacia lo normal, fallecieron por septicemia, y otro paciente que cursó de igual forma falleció por causa oncológica.

Esto va de acuerdo con las observaciones hechas, en el sentido de que una recuperación de los niveles de inmunoglobulina A, hacia la normalidad, durante la primera fase del tratamiento en

pacientes con gammopatía monoclonal (10, 21) establecen que una co
rrección de los niveles a cifras normales, así como recuperación -
de la respuesta cutánea tardía, es de mejor pronóstico que en aque-
llos en los que no ocurre.

CONCLUSION:

La toma seriada de inmunoglobulinas posterior al tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia nos permite observar una disminución progresiva de estos niveles, aún cuando la misma no es tan importante para cada paciente en particular y para cada uno de los distintos tipos de inmunoglobulinas, llama la atención el hecho de que la IgM haya tenido un comportamiento distinto en la mayoría de los pacientes, ya que siempre se encontró dentro de límites altos aún después de su descenso progresivo, por lo que valdría la pena realizar un estudio enfocado exclusivamente a esta inmunoglobulina.

La disminución no significativa de los niveles de inmunoglobulinas es importante porque conlleva la necesidad de realizar un seguimiento más prolongado de los pacientes, para determinar en realidad si ocurre una disminución más significativa de los niveles de inmunoglobulinas o se mantienen en forma estacionaria.

El hecho de que las alteraciones más severas en los niveles de las inmunoglobulinas se hayan asociado a los pacientes que fallecieron, independientemente de la causa, nos permitirá a futuro probablemente el poder dar un valor pronóstico a estos niveles, en cuanto a la evolución clínica del paciente respecto de su actividad tumoral y sus perspectivas de vida.

Desde el punto de vista de la asociación del proceso infeccioso, no existe una correlación particular entre los niveles de inmunoglobulinas y la presencia de infección, pero es importante manifestar que a pesar de no ser el único sistema inmunológico responsable de la protección del huésped, es un parámetro que debe de ser valorado.

Considero que éste es un trabajo preliminar, y que puede servir de base para la investigación de las alteraciones de las inmunoglobulinas, pero realizando una separación de la patología oncológica de fondo, además de particularizar el grupo de medicamentos empleados para el tratamiento del mismo.

La toma seriada de inmunoglobulinas debe incluirse como parte del protocolo de tratamiento y seguimiento de los pacientes oncológicos manejados por el servicio de Oncología Pediátrica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AKABOSHI, Isumi and Colls. Unique Pattern of Epstein Barr — Virus Specific Antibodies in Recurrent Parotitis. The Lancet. Nov. 5, 1983. P. 1049-1051.
- 2.- AL BAHRAWI, Zuhair R. Clinical and Pathologic Subtypes of Primary Intestinal Lymphoma. Cancer 1983. Vol. 52. P. 1661-1672.
- 3.- BAIRD J. Phillip. Serological Evidence for the association of papillomavirus and Cervical Neoplasia. The Lancet. July 2, 1983.- P. 17-18.
- 4.- BERNHARD, D. and Colls. Hodgkin's Disease: Ultrastructural Localization of Intra-Cytoplasmic Immunoglobulins within Malignant — Cells. British Journal of Hematology 1978. Vol. 40. P. 51-57.
- 5.- BRAUNSTEIN, E. Allan and Collaborator. Monoclonal Gammopathy - (Ig M-K) in a Patient with Burkitt's Lymphoma. Arch Pathol Lab. - Med. May 1983. Vol. 107. P. 235-238.
- 6.- BROWN, Ashley W. and Colls. The Association of the IGA Levels of Serum and Whole Saliva With the Progression Of Oral Cancer. - Cancer 1975. Vol. 35. P. 1154-1162.
- 7.- COHEN, Stanley and Collaborator. Mechanisms of Tumor Immunity American Journal of Pathology. 1978. Vol. 93. Page. 449-458.
- 8.- CUMES, G. A. El Cáncer y la Respuesta Inmunológica. 1975. Edit. El Manual Moderno, S. A.
- 9.- DAVIS and Colls. Principles of Microbiology and Immunology. - Harper International Edition, Harper and Row, Weather-Hill P. — 416-443, 449. June 1968.
- 10.- DE LUSTIG, E. S. and Colls. Secretory Iga content in Human - Normal and Tumoral Bronchial Mucosa in Vitro. Oncology 1980. Vol. 37. P. 16-19.
- 11.- DOVER, D And Colls. Serum Immunoglobulin Levels in Patients with Hodgkin's Disease Relation to Disease, Activity and Clinical Stage. British Association of Surgical Oncology 1978. Vol. 4. P.- 209-213.
- 12.- EULER, Hans-Hartwig and Colls. Precipitable Immune Complexes in Hodgkin's Disease Int. J. Cancer 1983. Vol. 32 P. 437-441.
- 13.- GALLO, Dana and Collaborators. Improve Immunofluorescence -

Antigens for Detection of Immunoglobulin M Antibodies to Epstein - Barr Viral Capsid Antigen and Antibodies to Epstein- Barr Virus -- Journal of Clinical Microbiology Feb. 1982 P. 243-248 Vol. 15-2.

14.- GROGAN, Thomas N. A. Comparative Study of Burkitt's and non-Burkitt's "Undifferentiated" Malignant Lymphoma Cancer 1982 Col.-49. P. 1817-1828.

15.- HANESHAU, J. A. and Colls. The Cellular Content of Non-Hodgkin Lymphomas: A Comprehensive Analysis using Monoclonal Antibodies and other Surface Marker Techniques Br. J. Cancer 1983. Vol. 47. P. 327-351.

16.- HERSH, Evan M. and Colls. Chemotherapy Immunocompetence, -- Immunosuppression and prognosis in acute leukemia. The New England Journal of Medicine. Nov. 1971. Vol. 285. No. 22. P. 1211-1216.

17.- ISACSON, P and Colls. Middle Eastern Intestinal Lymphoma: A Morphological and Immunohistochemical Study. J. Clin. Pathol. 1983 Vol. 36. P. 489-498.

18.- JAMES, K. and Colls. Tumour Associated Immunoglobulins and - Host Cell Infiltration Cancer Immunology and Immunotherapy 1981.- Vol. 10 P. 99-104.

19.- JAMES, K. and Colls. Tumour Associated Immunoglobulins, Antitumor Antibodies, And Antiviral Antibodies In C. parvum-Treated - Normal and tumor-Bearing Mice, Cancer Immunol, Immunother, 1978, - Vol. 5. Page. 141-143.

20.- KEMPS y Colls. Diagnóstico y tratamiento pediátricos 1981, - Edit. El Manual Moderno, S. A. Page. 414-421, 1063.

21.- KNOWLES II, Daniel N. and Colls. Phenotypic Heterogeneity of Human T. Cell Malignancies; Demonstration By Monoclonal Antibodies and Cytochemical Markers. American Journal of Hematology 1982. Vol. 12. P. 233-245.

22.- LENOIR, G. M. and Colls. Correlation Between Immunoglobulin -- Light Chain Expression and Variant Translocation in Burkitt's Lymphoma Nature July 1982. Vol. 298 P. 474-476.

23.- LEVINE, Alexandra N. and Colls. Small Noncleaved Follicular - Center Cell (FCC) Lymphoma; Burkitt and Non-Burkitt Variants in -- the United States. Cancer 1983. Vol. 52 P. 1073-1079.

24.- L. REED, Shirley, Monoclonal Immunoglobulin-Secreting Lymphomas in a Patient with Severe Combined Immunodeficiency Disease, Clin Exp. Immunol. 1982. Vol. 48. P. 666-674.

- 25.- MAGRATH, I an and Colls. Serum Monoclonal Immunoglobulin Bands in Undifferentiated Lymphomas of Burkitt and Non-Burkitt Types, - Blood. 1983. Vol. 61. No. 4 April P. 726.
- 26.- MILLER, Daniel G. Patterns of Immunological Deficiency in --- Lymphomas and Leukemias Annals of Internal Medicine, November 1962. Vol. 57. No. 5 P. 703-714.
- 27.- MARGELS, Robert F. and Colls. Nasopharyngeal Carcinoma in American Children: Epstein-Barr Virus-Specific Antibody Titers and - Prognosis. Int. J. Cancer. 1982. Vol. 29 P. 209-212.
- 28.- NGENDAHAYO, P. and Colls. Sinus Histiocytosis with Massive --- Lymphadenopathy in Rwanda: Report of Eight Cases with Immunohistochemical and Ultrastructural Studies Histopathology 1983. Vol. 7 - P. 49-63.
- 29.- NISSENBLATT, Michael J. and Colls. Familial Erythroleukemia:- Four Cases of the Diguglielmo Syndrome in Close Relatives. The --- Johns Hopkins Medical Journal. January 1982. Vol. 150. No. 1 Page. 1-9.
- 30.- PALlesen, G. and Colls. Immune Marker Expression in 53 Lymphomas of High Grade Malignancy Histopathology 1983. Vol. 7 P. 841 - 857.
- 31.- PIZZO, Philip A. Infectious Complications ind the child with Cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient, March --- 1981, Vol. 98. No. 3. P. 341-354.
- 32.- PIZZO, Philip A. Infectious Complications ind the Child with Cancer. II.- Management of specific infectious organisms. The Journal of Pediatrics. April 1981. Volume 98. No. 4 P. 513-523.
- 33.- PIZZO, Philip A. Infectious Complications ind the Child with Cancer. III.- Prevention April 1981. Vol. 98. No. 4. P. 524-530.
- 34.- ROSANDA, Cristina and Colls. Immune Evaluation of 50 Children with Neuroblastoma at Onset. Medical and Pediatric Oncology 1982.- Vol. 10. P. 321-330.
- 35.- STEWART, Alice. Childhood Cancers and the immune System. Cancer Immunol Immunother 1980. Vol. 9 P. 11-14.
- 36.- STEWART, Sell. Immunologia, Immunopatologia e Inmunidad. 1981. Edit. Harla, Harper y Row Latinoamericana. P. 330-352.

37.- TSUCHIYA, Hiroyuki and Colls. Immunologic Studies of Peripheral Blood in a Child with Hypogammaglobulinemia. Cancer 1984 Vol. 53. P. 1492-1497.

38.- VELTRI, Robert W. and Colls. Epstein Barr Virus, Fatal Infectious Mononucleosis and Hodgki's Disease in Siblings. Cancer 1983 Vol. 51 P. 509-520.

39.- WARA, William M. Elevated IGA in Carcinoma of Nasopharynx - Cancer 1975 Vol. 35 P. 1313-1315.

40.- WHITESAR, JOHN. P. Jr. Herah Evan N. and Colls Chemotherapy-Immunocompetence, Immunosuppression and Prognosis in acute Leukemia. Nov. 25. 1971. No. 22 Vol. 285. P. 1211-1216.

41.- WELLS J. Vivian, Padenberg, H. Hugh y Colls. Manual de Immunologia Clinica. Edit. El Manual Moderno S. A. 1978. P. 104-108, - 216-223, 273-282.