

Netromicina

NETILMICINA



Netromicina erradica más bacterias inicialmente e inhibe la reactivación del crecimiento

Acción Bactericida Rápida

Una dosis al día proporciona un alto y rápido índice de destrucción bacteriana

Mantiene Alta Eficacia y Seguridad

La dosificación una vez al día produce un elevado pico máximo, mínimo nivel residual y da lugar a un efecto post-antibiótico prolongado, manteniendo alta eficacia y seguridad.



• Ampollas de:
25, 100, 150, 200 y 300 mg

• Dosis:
Adultos: 5 mg / Kg / día.
Niños: 6 a 7.5 mg / Kg / día

 Schering-Plough
del Ecuador S.A.

ISSN1390-0110
Esta publicación está listada en:
EXCERPTA MEDICA - EMBASE
y en el Índice Latino Americano
CICL-UNAM Periódica
Con el aval de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de Guayaquil

Oncología

Órgano Oficial de Comunicación del
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" de la
Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (ION-SOLCA)
Guayaquil, Sede Nacional

Fundada en Julio 30 - 1993



Vol. 10 / No. 1-2 / Enero - Junio 2000

Oncología

Revista trimestral dedicada al cáncer y enfermedades afines
publicada por SOLCA.

Órgano Oficial de Comunicación del
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" de la
Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (ION-SOLCA)
Guayaquil, Sede Nacional

Fundada en Julio 30 - 1993

Directorio de SOLCA Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador

Sr. Juan Paulson Andrade
Presidente del Consejo Directivo Nacional
Dr. Gustavo Calderón Von Buchwald
Vice Presidente del Consejo Directivo Nacional
Sr. José González-Artigas Vázquez
Secretario del Consejo Directivo Nacional
Ing. Santiago Peré Cabanas
Pro-Secretario del Consejo Directivo Nacional
Dr. Juan Falconí Puig
Síndico Principal
Dr. Efrén Chérres Delgado
Síndico Suplente
Ab. Paúl Franco Pombo
Gerente General de Solca
Santiago Contreras V.
Director Técnico del Instituto
Dr. Félix Cruz Bahamonde
Gerente del Instituto
Ab. Eduardo Vergara Salto
Secretario General

Miembros del Consejo Directivo Nacional de SOLCA

Ab. Augusto Alvarado García
Ab. Antonio Arosemena Gómez-Lince
Dr. Alfredo Baquerizo Lince
Dr. José Baquerizo Maldonado
Dr. Luis Blum Narváez
Dr. Gustavo Calderón Von Buchwald
Dr. Efrén Chérres Delgado
Dr. Juan Falconí Puig
Ing. Gustavo Fassio Arzube
Ing. Ramón Fernández Vázquez
Dr. Carlos Ferretti Robles
Ing. Jorge Gallardo Zavala
Sr. José Gonzáles-Artigas Vázquez
Dr. Manuel Ignacio Gómez Lince
Ing. Fernando Jiménez Carbo
Dr. Eduardo Hidalgo Febres-Cordero
Dr. Teodoro Maldonado Riera
Sr. Juan Paulson Andrade
Ing. Santiago Peré Cabanas
Sr. Antonio Pino Ycaza

Dr. Luis Plaza Febres-Cordero
Sra. Patricia Tanca Campozano
Econ. Ernesto Weissón Pazmiño.
Sr. Gustavo Wray Ycaza
Sr. Antenor Yturralde Rivera

Representaciones

Dr. José Fernando Gómez Rosales
Representante del Presidente de la República
Sra. Consuelo Franco de Wray
Presidenta del Comité de Damas de SOLCA

Presidentes de los Núcleos de SOLCA Ecuador

Ing. Solón Espinoza Ayala
Presidente del Núcleo de SOLCA, Quito
Dr. Alejandro Serrano Aguilar
Presidente del Núcleo de SOLCA, Cuenca
Presidente del Núcleo de SOLCA Portoviejo, Manabí
Econ. Oswaldo Burneo Castillo
Presidente del Núcleo de SOLCA Loja

Presidentes de los Comités de Amigos de SOLCA, Ecuador

Ing. Edmundo Véjar Beltrán
Presidente del Comité de Amigos de SOLCA
Machala, El Oro
Dra. Magdalena Rea de Garcés
Presidente del Comité de Amigos de SOLCA
Ambato, Tungurahua
Dr. Jaime Poveda Vargas
Presidente del Comité de Amigos de SOLCA
Guaranda, Bolívar
Dr. Marco Argudo Sempertegui
Presidente del Comité de Amigos de SOLCA
Quevedo, Los Ríos
Ing. Felipe de la Cuadra Moreira
Presidente del Comité de Amigos de SOLCA
Península de Santa Elena
Dr. Fausto Andrade Lánéz
Presidente del Comité de Amigos de SOLCA
Riobamba, Chimborazo

ONCOLOGÍA (ISSN 1390-0110)

Vol. 10 No. 1-2 Ene-Jun 2000
Publicada trimestralmente por la
Sociedad de Lucha Contra el Cáncer,
del Ecuador, SOLCA. Guayaquil, Sede Nacional.
Dirección para información, suscripción,
órdenes y cambios de domicilio:
Revista Oncología
SOLCA, Av. Pedro Menéndez Gilbert
(Junto a la Ciudadela Atarazana)
Apt. Postal 5255 /ó 3623
Guayaquil, Ecuador
Teléfonos: 281-744, 288-088

**Costo anual de suscripción
en Ecuador (sucres):**
Estudiantes y Médicos residentes US\$ 10
Médicos US\$ 20
Instituciones US\$ 50

Internacional (USD):
Estudiantes y Médicos residentes US\$ 100
Médicos US\$ 150
Instituciones US\$ 200

Correo Electrónico
Para recibir artículos: revista@solca.med.ec
Cartas al editor: jasanche@gye.satnet.net
website: www.pub.ecuat.net/ec/solca

Esta publicación no puede ser reproducida,
transmitida total o parcialmente en ninguna
forma ya sea electrónica, mecánica o de foto-
Copia sin el permiso del editor.

Esta publicación está listada en:
EXCERPTA MÉDICA-EMBASE
y en el Índice Latino Americano
CIGH-UNAM Periódica.
La revista tiene el aval de la
Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad de Guayaquil.

Impreso por Profesionales Gráficos S.A.
Guayaquil - Ecuador



Índice

Editorial

El Genoma Humano

The Human Genoma

Dr. Jaime Sánchez Sabando

Artículos Originales

(Original articles)

Tumores del sistema nervioso central.

Características macroscópicas, microscópicas, diagnóstico diferencial y método de inmuno histoquímica. Parte 1

Tumours of the central nervous system.

Macroscopic and microscopic characteristics, differential diagnosis and Pathology Service.

Dr. Juan Carlos Pérez M., Dra. Mónica Alvarez O.

Servicio de Patología. ION-SOLCA

Guayaquil - Ecuador

La gammagrafía en los linfomas malignos.

Gammagraphy in malignant Lymphomas.

Dr. René Cárdenas Valdéz, Dr. Santiago Contreras Villavicencio

Servicio Medicina Nuclear ION-SOLCA

Guayaquil - Ecuador

Tratamiento de la leucemia linfoide aguda de la infancia.

Treatment of the acute lymphoid leukemia in infancy.

Dr. Alejandro González Otero, Prof. Eva Guerchicoff Svarch

Instituto de Hematología e Inmunológica. La Habana, Cuba.

Análisis de la práctica de C.P.R.E. Experiencia de 3 años.

Analysis of the ERCP 3 years of experience.

Dr. Ivan Nieto O., Dr. Juan Tanca C.

Servicio de Gastroenterología. ION-SOLCA

Guayaquil - Ecuador

Segundos primarios en Cáncer buofaríngeo.

Second Primary in Buccopharyngeal cancer.

Dr. José Ramón Díaz Martínez, Dr. Julio Cesar Santana Garay

Instituto Nacional de Oncología. La Habana, Cuba

Cáncer de mama, Etapa 2.

Breast Cancer, Stage 2.

Dr. Pablo Cruz González, Dr. José Ramón Díaz

Hospital Provincial Docente de Oncología María Curie.

La Habana, Cuba.

Tratamiento de hepatitis crónica por VCH con interferon alfa 2b recombinante en pacientes pediátricos con enfermedad neoplasica.

Treatment of chronic HCV with alfa 2b, interferon recombinant in pediatric patients with neoplastic disease.

Dr. Ivan Nieto O., Aldo Quingalahua

Servicio de Gastroenterología ION-SOLCA

Guayaquil - Ecuador

Quimioterapia adyuvante en Cáncer de mama.

Adjuvant chemotherapy in breast cancer.

Dr. Pablo Cruz González, José Ramón Díaz

Hospital Provincial Docente de Oncología y Radiooncología. La Habana, Cuba.

Linfocitopenia T Periférica en Linfomas no Hodking

Periferic T Lymphocytopenia in No Hodking Lymphoma

Dra. Gladis CC. Expósito Rodríguez, Dra. María del C. Barroso A.

Instituto Nacional de Oncología. La Habana, Cuba

Temas de Actualidad

(Current Topics)

Análisis de 3 diferentes métodos para el diagnóstico de la infección por helicobacter pilory.

Evaluation of three different methods of diagnosis of H. Pilory infection.

Dr. Aldo Quingalahua F., Dr. Juan Tanca C.

Servicio de Gastroenterología ION-SOLCA

Guayaquil - Ecuador

Correlación imageneológica y anátomo quirúrgica de los tumores craneofaciales.

Imagenologic and anatomo pathological. Correlation of craniofacial tumours.

Dr. Ivan Cueva Véliz, Dr. Miguel Azcue Bilbao

Instituto de Oncología y Radiooncología. La Habana, Cuba.

Homenaje Póstumo

Posthumous Homage

Al Dr. Kléber Suárez Villacrés.

Cartas al Editor

Letters to editor

Dr. Amado X. Freire

Casos Clínicos

(Clinical Cases)

Neuroblastoma. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía.

Neuroblastoma. Presentation of one case and bibliographic review.

Dr. Guillermo Paulson, Dr. Aníbal Bonilla

Servicio de Oncopediatría ION-SOLCA

Guayaquil - Ecuador

Síndrome Pérez Larraza. Presentación de un caso y revisión de la literatura.

Pérez Larraza Syndrome, presentation of one case and bibliographical review.

Dr. Juan Carlos Pérez M.

Servicio de Patología. ION-SOLCA

Guayaquil - Ecuador

Artículos de Revisión

(Review articles)

La psicooncología.

Psyco Oncology.

Dra. Francesa Angela Foghini Fiumi.

Hospital Psiquiátrico Lorenzo Ponce.

Guayaquil - Ecuador

Rol de la cirugía en el tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos.

Surgery in the treatment of soft sarcomatous tissues.

Dr. Jaime Sánchez Sabando, Dr. Bolívar A. Villacís

Servicio de Cirugía. ION-SOLCA

Guayaquil - Ecuador

Tesis de Grado

(Doctoral thesis)

Perfil microbiológico del paciente infectado

ION Dr. Juan Tanca Marengo.

Microbiological profile of the infected patients. ION-Dr. Juan Tanca Marengo.

Dra. Maritza Lara Valverde.

ION-SOLCA.

Guayaquil - Ecuador

Índice de anuncios

Advertisement index

Órgano Oficial de Comunicación del

Instituto Oncológico Nacional

Dr. Juan Tanca Marengo ION-SOLCA de la

Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador

SOLCA Sede Nacional, Guayaquil

Fundada julio 30/93

CONSEJO EDITORIAL

Director

Dr. Juan Tanca Campozano

Sub-Director / Editor

Dr. Jaime Sánchez Sabando

Editor Asociado

Dr. Amado X. Freire Torres, MPH

Jefe de Redaccion

Dr. René Cárdenas Valdés

Comite Editorial Nacional

Dr. Raúl Alvarado (Azuay)

Dr. Anibal Bonilla N.

Dra. Julieta Caicedo S.

Dr. Gustavo Calderón Von Buchwald

Dra. Doris Calle jara

Dr. Rafael Caputi O.

Dr. Francisco Ceballos E.

Dr. Manuel Contreras R.

Dr. Santiago Contreras V.

Dr. Félix Chang C.

Dr. Fernando Checa (Pichincha)

Dra. Olivia de la Torre

Dr. Carlos Ferretti Robles

Dr. Pedro Herrera G. (Pichincha)

Dr. Miguel Jervis (Azuay)

Dr. Mario Leone P.

Dr. Carlos Marengo B.

Dr. Luis Pacheco O. (Pichincha)

Dr. Nalo Martínez (Tungurahua)

Dr. Guillermo Paulson V.

Dr. Luis Péndola G.

Dr. Jaime Plaza C.

Dr. Marcelo Recalde (Pichincha)

Dr. Carlos Robles J. (Manabí)

Dr. Hugo Sánchez A. (El Oro)

Dr. Mario Veloz G.

Comité Editorial Internacional

Dr. Carlos Luis Arteaga (EE.UU-Ecu)

Dr. Hernán Baquerizo (EE.UU-Ecu)

Prof. André Baruchel (Francia)

Dr. Luis Camputaro (Argentina)

Dr. Juan Cassola S. (Cuba)

Dr. Jorge Cervantes (México)

Dr. Juan Eduardo Contreras (Chile)

Dr. Carlos Miguel Franco (EE.UU-Ecu)

Dr. Luis Kowalski (Brasil)

Prof. Dr. E. Lanzós González (España)

Dr. José Luis Guerra Mesa (Cuba)

Dr. Ademar López (Brasil)

Dr. René Guarnaluce B. (Cuba)

Dr. Rafael Jurado V. (EE.UU-Ecu)

Dr. Oliver Hartman (Francia)

Dr. Phillippe Laser (Francia)

Dr. Joe Levi (EE.UU)

Dr. Hugo Marsiglia (Francia)

Prof. Jean Michel Zucker (Francia)

Dr. Jean Michon (Francia)

Dr. Andrés Moral G. (EE.UU-Ecu)

Dr. Manuel Penalver (EE.UU)

Dr. Alejandro Preti (EE.UU)

Prof. Gerard Schaison (Francia)

Dr. Charles Smart (EE.UU)

Dr. Carlos Suster (EE.UU-Ecu)

Editorial

El Genoma humano

Dr. Jaime Sánchez Sabando

Junio 30, 2000

A finales de junio del 2000, el mundo conoció el primer borrador del Genoma Humano, extraordinario suceso resultado de largos siglos de evolución del intelecto humano que desde tiempos remotos y con recursos limitados construía modelos imperfectos del funcionamiento del organismo para explicarse lo que sucedía tanto en la salud como en la enfermedad. Esos modelos y los tratamientos que surgían como lógica consecuencia cambiaban a medida que nuevos conocimientos aparecían y esa búsqueda incesante de la verdad es la que nos ha llevado a este descubrimiento trascendental provocando una revolución conceptual de ideas que podríamos considerarlo como un cambio en el paradigma.

Esa búsqueda de la verdad descifrando enigmas como el de la creación ha hecho que la ciencia profundice en el análisis del origen de la vida especialmente a partir del siglo pasado con el descubrimiento de los principios de la herencia postulados por Mendel que constituyó la piedra angular de una nueva ciencia que en 1906 Bateson denominó Genética, la que abrió el campo de investigación sobre los genes y sus componentes, los nucleótidos como lo establecen los trabajos de Beadle, Tatum (1940) y Avery (1944) que culminaron en 1953 cuando Watson y Crick determinaron la composición y estructura del ADN expresandola como una escalera helicoidal a manera de caracol dextrógira en las que dos cadenas de nucleótidos avanzan en dirección opuesta mantenidas juntas por puentes de hidrógeno entre los pares de bases, por lo que el conocimiento de la secuencia de las bases de una cadena permite determinar la secuencia de las bases de otra, dando lugar a que una molécula de ADN de doble cadena pueda replicarse de modo que la síntesis de las 2 nuevas cadenas originadas serán exactamente igual a las que las precedieron. Luego con el advenimiento de la biología molecular y el descubrimiento del ADN recombinante las investigaciones se profundizaron en levaduras, virus, bacterias, hasta llegar a la clonación de insectos, plantas y animales de mayor complejidad. El paso lógico siguiente sería la clonación humana lo cual desde ya acarrea una serie de consideraciones filosóficas, teológicas, éticas y morales por lo que creemos oportuno reflexionar sobre el tema.

El “Proyecto Genoma Humano” fue una investigación internacional impulsada por varios países a finales de los 80 y cuyos objetivos fueron dirigidos a develar la especificidad y secuencia de aproximadamente 3 billones de pares de bases de ADN que se reparten en alrededor de 100000 genes para obtener el mapa físico y determinar la huella genética de cada persona, identificar los genes responsables de la enfermedades hereditarias, las alteraciones genéticas del cáncer y como lógica consecuencia su aplicación en el uso de terapias mediante reemplazo de los genes defectuosos por genes sanos obtenidos mediante replicación, inhibir genes defectuosos causantes de alteraciones somáticas, clonar tejidos para usarlos en trasplantes, etc.

En fin son innumerables las aplicaciones en que se podría utilizar el conocimiento del Genoma Humano que su limite sería el infinito, sin embargo surgen serias dudas de su aplicación especialmente si los objetivos que proponen los responsables del proyecto no son en beneficio de la humanidad, puesto que el Genoma siendo *predictivo* pudiera también ser *discriminatorio*, tanto en lo que a políticas de la salud se refiere como es el caso de los Seguros Médicos que podrían establecer como requisito el estudio genético del solicitante, así como también volver a prácticas eugenésicas de tan infeliz recuerdo como las realizadas en épocas hitlerianas o a la producción de órganos y tejidos que pudieran ser patentados por empresas farmacéuticas, surgiendo entonces la pregunta: “Será posible patentar al ser humano”?, además de otras consideraciones éticas cuyo solo enunciado producen angustia y temor por los que es imperativo seguir estrictamente los postulados de la **BIOETICA** y las normas que regulan la investigación científica y tecnológica, para que sean utilizadas en el conocimiento de la naturaleza y el desarrollo integral del hombre como Ser Humano, respetando sus derechos inalienables y de libre albedrío, respetando el entorno ecológico del Universo para obtener un beneficio auténtico e integral, enfocado hacia la promoción de la vida, la recuperación de la salud, y la búsqueda del bienestar y la felicidad, sin que intervengan limitaciones económicas o sesgos basados en el Credo, Raza y Religión.



REVISTA ONCOLOGÍA

Fundada 30 de Julio de 1993

Como consecuencia de la grave situación económica que atraviesa el país nos vemos obligados, para mantener la calidad y continuidad de nuestra revista, reducir a 2 publicaciones anuales en las cuales se incluirán los números correspondientes al volumen. Agradecemos a nuestros suscriptores su comprensión.

ONCOLOGÍA
2000
ENERO - JUNIO
Vol. 10 No. 1 - 2

PRÓXIMO NUMERO

El Simposium de Cuidados Intensivos y Cáncer sera editado en una próxima oportunidad por problemas técnicos.

VOL. 10 No. 3

JUNIO - SEPTIEMBRE

Simposium de Cáncer Urológico

Editores Invitados:

Dr. Gustavo Calderón
Dr. Marcel Pozo
Dr. Max Gubitz

VOL. 10 No. 4

OCTUBRE - DICIEMBRE

- Tumores del Sistema Nervioso Central. Características Macroscópicas, Microscópicas, Diagnóstico Diferencial y Métodos de Inmunohistoquímica. Parte II.

- Carcinoma Anaplásico de Tiroides. Conceptos, tradiciones vigentes y consideraciones de actualidad.

- Adenopatía Metastásicas en el Cáncer Laringeo (1990.1994)

- Tesis de Grado: Biopsia Percutanea de Masa Torácica guiada por TC.

Del Editor:

EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

La información contenida en los artículos de la Revista "ONCOLOGÍA" es responsabilidad única de los autores y sus colaboradores y no de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. "ONCOLOGÍA" no garantiza la calidad o seguridad de los objetos y/o de los servicios anunciados. La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer y el Editor desligan responsabilidad del daño causado a personas o propiedades por ideas u objetos mencionados en dichos artículos.

Artículos Originales

Tumores del Sistema Nervioso Central. Características Macroscópicas, Microscópicas, Diagnóstico Diferencial y Métodos de Inmunohistoquímica. Parte I

Servicio de Patología. ION-SOLCA.

Dr. Juan Carlos Perez M.
Dra. Mónica Alvarez O.

ABSTRACTO

Este artículo forma parte de una serie de tres más, escritos como guía practica para el diagnostico neuropatologico. Datos clínicos sobre la patogénesis son incluidos pero el énfasis, es claramente sobre los métodos de diagnóstico y problemas en el diagnóstico diferencial reflejados en numerosas tablas, comparando características diagnósticas de entidades relacionadas.

La primera parte corresponde a tumores de la neurología, tumores glioneuronales, neuronales y tumores de plexos coriodes con información sucinta, rápida y eficiente, con tips, diagnósticos y material fotográfico macroscópico inédito, lo que hara que muchos lectores puedan encontrar este formato altamente manejable, enfatizando sobre detalles específicos de las características macroscópicas y microscópicas y sobre métodos inmunohistoquímicos, que son pertinentes en la practica diaria.

Palabras claves: Diagnóstico Neuropatológico

INTRODUCCIÓN

Los gliomas representan las neoplasias primarias mas comunes del sistema nervioso central e incluyen astrocitomas,ependinomas, oligodendrogliomas, tumores de plexos coroides y representan el 45% de todos los tumores intracraneanos, siendo mas comunes en hombres que en mujeres.

En niños es mayor la incidencia que en adultos y se considera que el 75% de los tumores del sistema nervioso central de la niñez son gliomas.

Las neoplasias astrocíticas representan el grupo mayoritario e incluyen tumores de bajo grado (astrocitoma, pilocítico y bien diferenciado), de alto grado

Correspondencia y Separatas:
Dr. Juan Carlos Pérez M.
Servicio de Patología. ION-SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Cdla. Atarazana
Telfs: 288088 - 281042
P.O.Box (09-01) 15028
Guayaquil - Ecuador

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

This article is a part of a serie of three more written as a practical guide for the neuropathological diagnosis. Clinical data and comments are included but we emphasize on diagnostic methods and problems of differential diagnosis.

These are to be seen in several tables wich compare the diagnostic characteristics of related diseases.

The first parta correspond to tumors of the neuroglia, glioneuronal tumors, neuronal and tumors of the choroid plexus with resumed information and diagnostic tips and unpublished macroscopic photographic material, what will do that many readers find this format highly manegeable emphasizing some specific details of the macro and microscopic characteristics and about immuno histo chemical methods in the daily practice.

Key words: Neuropathology diagnosis

(Astrocitoma anaplásico y glioblastoma), estos tienen una mortalidad mayor del 90% de pacientes adultos en menos de 5 años después de su diagnóstico, sin embargo algunos pacientes con astrocitoma de alto grado sobreviven mas de 5 años lo cual expresa una heterogeneidad regional relacionada con la actividad proliferativa y sus características histológicas, sugiriendo que en base a estos parámetros pueden realizar múltiples análisis que permitan una predicción mas exacta de su conducta clínica.

A continuación vamos a revisar la clasificación de los tumores del sistema nervioso central de la organización mundial de la salud recientemente revisada con nuevas entidades descritas que ha generado consensos y la aceptación de la mayoría de los especialistas.

NEOPLASIAS ASTROCITICAS TUMORES ASTROCITICOS FIBRILARES O DIFUSOS.

Son neoplasias infiltrantes compuestas por astrocitos fibrosos.

En estas neoplasias se observará una correlación entre el grado histológico y cuatro variables clínicas las cuales son:

1. Edad del paciente.



2. Duración de los síntomas.
 3. Estado de desenvolvimiento neurológico.
 4. Tiempo de sobrevida luego de la cirugía.
- Una propiedad importante de los "ASTROCITOMAS FIBRILARES" es la propensión a sufrir cambios anaplásicos a lesiones más malignas. Las variables de pronóstico desfavorable son:

1. Atipia citológica.
2. Actividad mitótica.
3. Hiperplasia vascular.
4. Necrosis.

La W.H.O. Clasifica a los tumores astrocíticos de la siguiente manera:

Grado I: Astrocitoma pilocítico y un pequeño número de otras lesiones de bajo grado.
Grado II: Astrocitoma difuso bien diferenciado.
Grado III: Astrocitoma anaplásico.
Grado IV: Glioblastoma Multiforme.

Astrocitoma

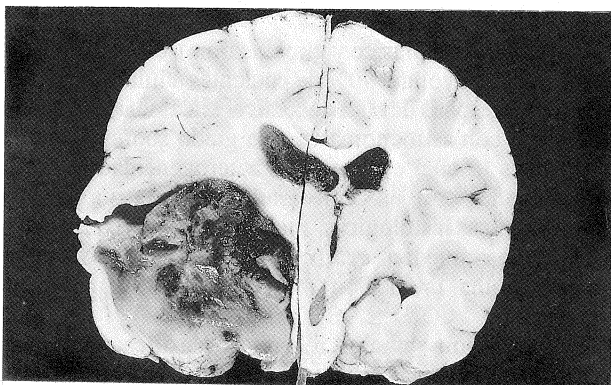
Neoplasia de astrocitos fibrilares, difusamente infiltrativa, bien diferenciada.

Etiología:

Desconocida. En casos ocasionales se puede encontrar factores genéticos predisponentes.
Radiaciones ionizantes.

Características macroscópicas:

Varían en su textura. Algunos pueden ser firmes, otros suaves, otros quísticos llenos de líquido claro.

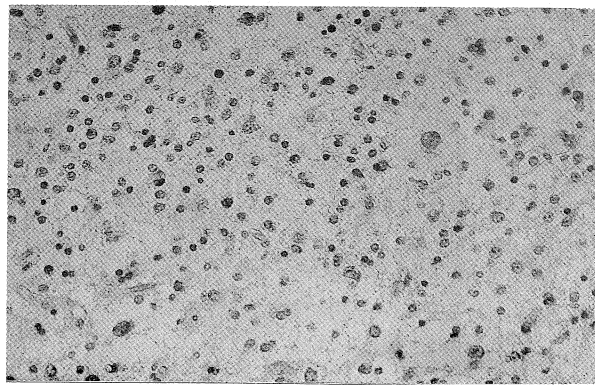


Astrocitoma en lóbulo temporal. 5 años de evolución con crisis generalizadas.

En la médula espinal produce un alargamiento fusiforme mal definido.

Características microscópicas

- Las lesiones mejor diferenciadas presentan un modesto incremento de celularidad.
- Núcleos hiper cromáticos, alargados, con forma de cigarro o irregulares.



Astrocitoma moderadamente celular. Ligero pleomorfismo.

- Citoplasma escasamente visible.
- Mitosis ausentes.

Inmunohistoquímica:

- Positivo para GFAP (proteína Ácido Fibrilar Glial).
- Inmunoreacción a la Proteína S-100 y a la vimentina.
- Común reactividad a la citoqueratina.

Diagnóstico diferencial:

Gliosis reactiva, la cual presenta hiper celularidad y sus células son uniformes, hay hipertrofia pero no hiperplasia. La tinción positiva para GFAP confirma el diagnóstico de Astrocitoma.

Oligodendroglioma, si es que éste no es tan celular o si los halos perinucleares están ausentes. Los Astrocitomas presentan mayor pleomorfismo nuclear, citoplasma prominente, formación de procesos, carecen de calificaciones y de envoltura cortical con satelitosis perineural extensa; estas dos últimas son características del Oligodendroglioma.

Astocitoma pilocítico, el cual presenta fibras de Rosenthal y cuerpos granulares, además la formación de microquistes; son lesiones más sólidos y menos infiltrativas que el Astrocitoma Fibrilar.

Ependimoma, porque presenta células fibrilares alargadas al igual que el Ependimoma ayuda al diagnóstico.

Astrocitoma anaplásico, del que se diferencia por la incrementada celularidad, hiper cromasia nuclear, actividad mitótica aumentada propio del Astrocitoma Anaplásico.

Pronóstico:

La mediana de supervivencia de pacientes con este diagnóstico es de 8.2 años en un estudio y de 7.25 años en otro. Dependerán del grado de diferenciación del astrocitoma. En la médula espinal tienen una sobrevida de 5 años.

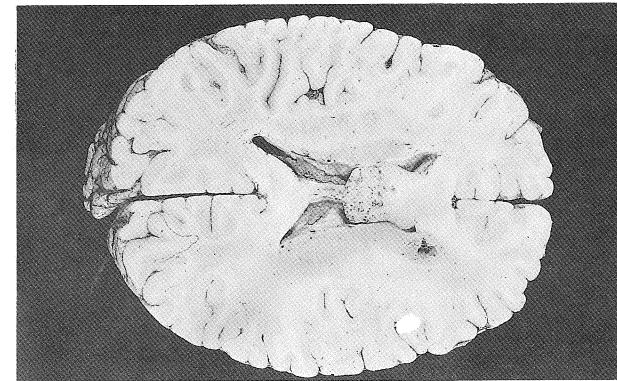
Astrocitoma anaplásico

Tumor astrocítico de tipo fibrilar que tiene una

diferenciación intermedia entre el astrocitoma y el Glioblastoma.

Características macroscópicas:

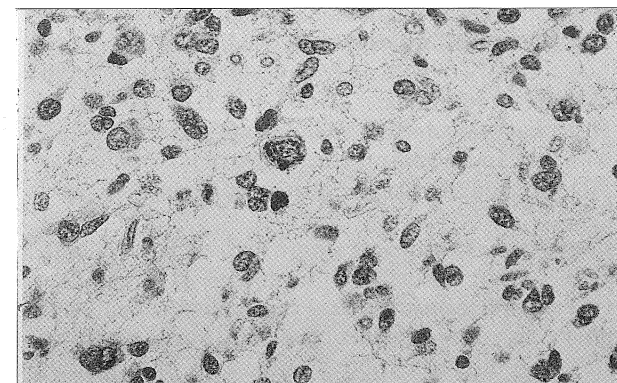
Masas celulares de consistencia suave.



Astrocitoma anaplásico en cuerpo calloso y frontal derecho.

Características microscópicas

- Celularidad marcada. Pleomorfismo nuclear e hiper cromasia, aunque no es tan marcada como en el Glioblastoma.



Astrocitoma anaplásico. Pleomorfismo moderado.

- No tiene necrosis.
- Puede presentar microquistes.
- Presenta mitosis y un alto índice de proliferación.

Inmunohistoquímica:

- Positividad para GFAP y proteínas S-100.
- Muchas células son reactivas para Alfa-B-Cristallin.

Diagnóstico diferencial:

Gliosis reactiva, aunque los Astrocitomas Anaplásicos son más celulares, pleomórficos y activos mitóticamente.

Lesiones desmielinizantes: Estas enfermedades se diagnostican con la presencia de fagocitos. La tinción de PAS es positiva para macrófagos así como la inmunoreactividad para marcadores histiocíticos tales

como HAM-56 o KP-1 que también son diagnósticos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (hiv):

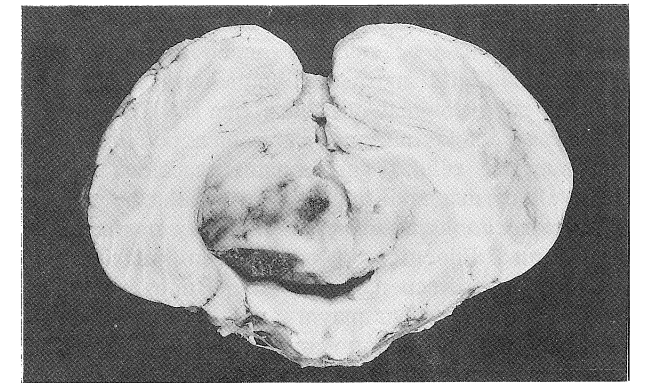
Caracterizada por astrocitos pleomórficos con núcleos hiper cromáticos, se la reconoce por la presencia de macrófagos espumosos, inclusiones virales purpúricas dentro del núcleo de los oligodendrocitos alargados.

Pronóstico:

Tiene una media de supervivencia luego de la cirugía y Radioterapia de aproximadamente 2 a 3 años.

ASTROCITOMA PILOCÍTICO

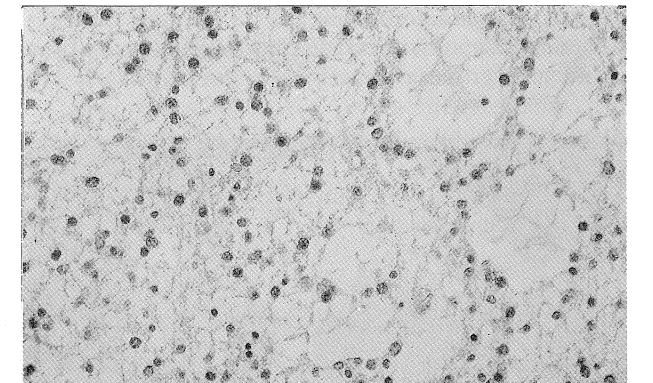
Neoplasia relativamente circunscrita y muchas veces quística, compuesta de astrocitos compactos y sueltos asociados a fibras de Rosenthal, cuerpos granulares eosinofílicos o ambos.



Astrocitoma pilocítico del cerebelo. Con una configuración nódulo mural y quístico característico.

Características microscópicas

- Células estrelladas, altamente fibrilares.
- Cuerpos granulares eosinofílicos brillantes donde los elementos piloides están asociados con la formación de las fibras de Rosenthal.



Astrocitoma pilocítico. Microquistes, estructuras "en telaraña" de procesos celulares.

- Pueden tener un patrón microquístico o compacto.
- Pueden ser mixoides o tener una apariencia intermedia.



- Los astrocitomas pilocíticos del nervio óptico agrandan el comportamiento del nervio y se extiende a la meninges y al espacio subaracnoideo.
- Pleomorfismo en tumores de larga evolución clínica.
- Pocas mitosis, más en los tumores de infantes.
- Proliferación vascular. Hialinización de los linfáticos.

Inmunohistoquímica:

- Células piloides son GFAP (+)
- Fibras de Rosenthal GFAP (+)
- Cuerpos granulares son GFAP, Alfa-B-Cristalin, Alfa-11 Antiquimotripsina y Alfa-1-antitripsina (+)

Diagnóstico diferencial:

Astrocitoma fibrilar bien diferenciado y el astrocitoma difuso: *El astrocitoma pilocítico* tiene una apariencia discreta, con áreas quísticas y sólidas, no infiltrante ni difuso, tiene las elongaciones celulares, fibras de Rosenthal y cuerpos granulares eosinofílicos.

Tumores de células ganglionares el cual tiene las mismas características radiológicas del Astrocitoma Pilocítico pero a diferencia de este, es mucho más compacto, presenta neuronas anormales, abundantes células con gránulos de proteínas, estroma rico en colágeno y reticulina, y células inflamatorias crónicas perivasculares. El tumor de células ganglionares reacciona con la Sinoptofisina marcando la superficie granular.

Xantoastrocitoma pleomorfo, el cual comparte con el Astrocitoma Pilocítico la edad joven, relación con convulsiones y frecuentes nódulos quísticos y murales, pero le caracteriza su mayor grado de celularidad y pleomorfismo, astrocitos xánticos que se tiñen con reticulina.

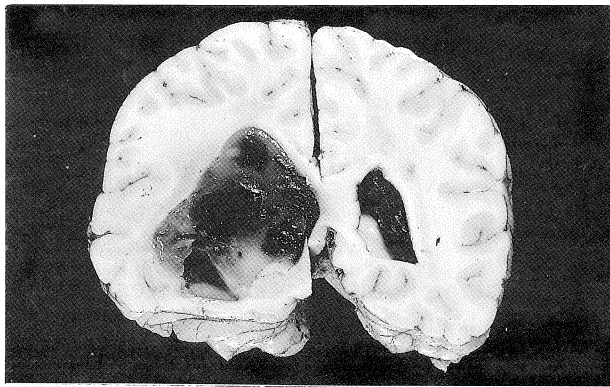
Gliosis reactiva de la médula espinal puede ser difícil por la tendencia del tejido medular a exhibir una forma pilocítica. Pero la gliosis es exuberante sobre todo en el Craneofaringioma, la pared quística del Hemangioblastoma Cerebelar, quiste pineal o Syrxin en médula.

ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CELULAS GIGANTES

Tumores demarcado ampliamente intraventricular, de células similares a grandes astrocitos que usualmente crecen en el entorno de la Esclerosis Tuberosa.

Características macroscópicas:

Lesiones de superficie lisa, de consistencia suave a firme y coloración grisácea.

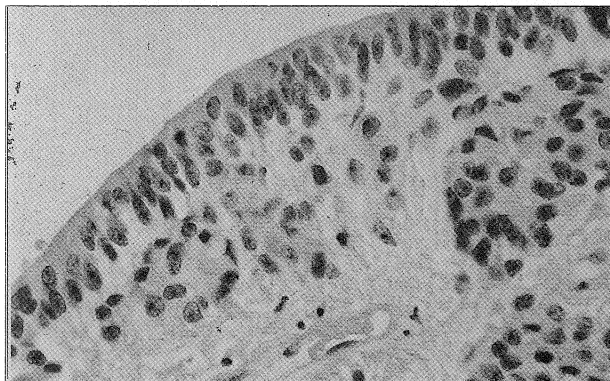


Astrocitoma subependimario.

- Se acompaña de calcificaciones.

Características microscópicas:

- Células grandes eosinofílicas que se dispone en pseudorosetas perivasculares o acúmulos demarcados por tejido fibrilar perivascular.



Astrocitoma subependimario.

- Celularidad uniforme con patrón vasocéntrico.
- Células neoplásicas de forma espiculada o epiteliode con núcleos vesiculares y nucleolos prominentes que emiten prolongaciones asimétricas de la superficie de toda la circunferencia celular.
- Calcosfeoritas y calificación vascular.
- No es común necrosis ni proliferación vascular.

Inmunohistoquímica:

- Reaccionan focalmente o débilmente para GFAP.
- Más fuertemente a la proteína S-100.
- Algunas células reaccionan a marcadores neuronales.

Diagnóstico diferencial:

Astrocitoma gemistocítico: comparten el citoplasma rosado, las prolongaciones celulares y positividad para la GFAP. Se diferencian por la ubicación intraventricular bien demarcada y exofítica (el A. Gemistocítico es infiltrante e intraparenquimatoso). Además los tumores gemistocíticos carecen de inclusiones citoplasmáticas intranucleares así como mastocitos y calificaciones.

Pronóstico:

Mientras mayor sea la cantidad de tumor resecado, mejor es el pronóstico.

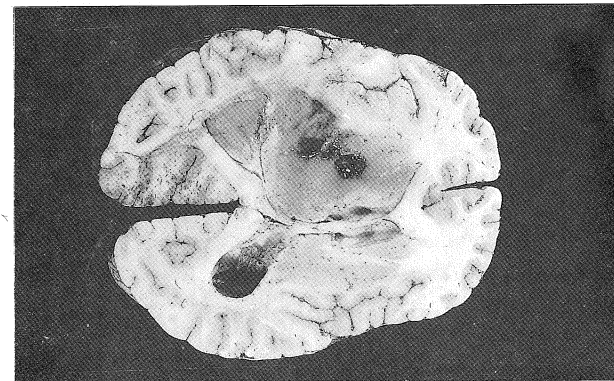
GLIOBLASTOMA MULTIFORME (GBM).

Glioma altamente maligno relacionado cercanamente a las neoplasias astrocíticas fibrilares o difusas.

Características macroscópicas:

- El tumor que infiltran corteza produce una apariencia de irregularidad, firmeza y vasculatura anormal en la superficie.
- Algunos están adheridos a la duramadre.

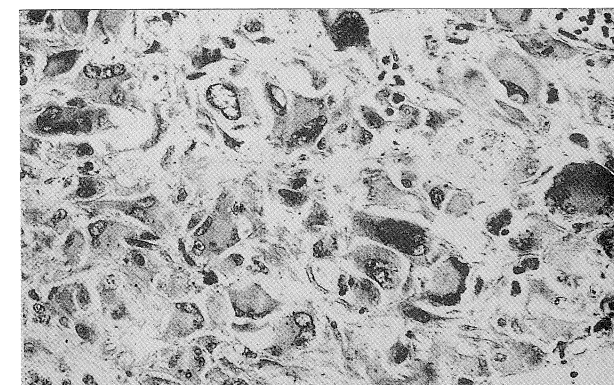
- Grandes masas de tejido necrótico con zonas periféricas de tejido gris, pudiendo ser este último firme y granular o simplemente penetrante y húmedo con pérdida de la demarcación de la unión gris-blaca como consecuencia del edema.
- Pueden haber áreas de hemorragia.



Glioblastoma multiforme en lóbulo temporal izquierdo, masas grises, diencefalo, con infarto en territorio de arteria cerebral posterior.

Características microscópicas:

- Se desarrolla generalmente a partir de un Astrocitoma Fibrroso mejor diferenciado, sus células son de mayor tamaño, configuración y contenido fibrilar, de apariencia indiferenciada. Citoplasma rosado.
- Muchas veces GFAP (-).
- Necrosis con pseudoempalazamiento prominente.
- Actividad mitótica alta.
- Los GBM de células pequeñas, mejor diferenciados, son GFAP (+)
- Algunos tumores tienen un patrón fascicular semejante a un sarcoma, o de células estrelladas en un estroma mixoide. Otras citoplasma granular bien definido, rico en lípidos semejando macrófagos.



Glioblastoma multiforme. Astrocitos multinucleados pleomorficos.

- Pueden tener apariencia de carcinoma producido por células epitelioides con bordes celulares discretos, a veces con metaplasia epitelial, estructuras que pueden ser

escamosas con perlas de quiritina.

- Hiperplasia endotelial vascular.

Inmunohistoquímica:

- La reactividad del GBM a la GFAP es variable. Células tumorales de gran tamaño son generalmente negativas a este marcador o tiñen débilmente.
- Las células tipo astrocito tiñen intensamente.
- También presenta reactividad a proteínas S-100 y vimentina.

Diagnóstico diferencial

- *De un Tumor Metastásico*: el GBM tienen una naturaleza infiltrativa y apariencia glial que se extiende en el parénquima cerebral, tanto en la sustancia gris como en la blanca; hay pérdida de la arquitectura normal por la desaparición de mielina y destrucción axonal mientras que en las metástasis primero hay un estadio de microémbolo tumoral que luego se desplaza como una gran masa cohesiva antes que difusamente infiltrativa en el tejido cerebral. Teóricamente, la reactividad para GFAP de los gliomas ayudaría en este diagnóstico diferencial.

- *Linfoma cerebral*: Parecerá un GBM si presenta necrosis y si la redondez de sus núcleos se ha visto alterado en el proceso de congelación, pero carece de la proliferación vascular del GBM. Las preparaciones citológicas son útiles para este diferencial: las células de linfoma tienen escaso citoplasma y núcleos redondeados o arriñonados.

Pronóstico:

Muy pobre. La mediana de supervivencia de estos pacientes es de aproximadamente 12 meses. El GBM del tronco cerebral tiene un pronóstico más pobre aún por su diseminación al espacio subaracnoideo. El período de supervivencia de pacientes con GBM en médula espinal también es corto.

XANTOASTROCITOMA PLEOMORFICO.

Neoplasia astrocitaria situada superficialmente caracterizado por un marcador pleomorfismo celular y frecuente cambios xantomatosos.

Características macroscópicas:

- Nódulo o placa firme y circunscrito que cubre un quiste lleno de líquido claro.
- Las porciones profundas exhiben un grado de infiltración parenquimal pese a la aparente delimitación del tumor.

Características microscópicas

- Componentes superficial pleomórfico reticulina (+), esclerosis vascular variable, infiltrado linfocitario perivascular escaso.
- Vacuolas intracitoplasmáticas de contenido lipídico.
- Hallazgo de cuerpos granulares eosinofílicos indica cronicidad.
- Poca mitosis y ausencia de necrosis.
- Necrosis: evidencia de transformación maligna.

Inmunohistoquímica:

Reacciona a la GFAP y a la proteína S-100. También con Alfa-1-antitripsina y Esterasa inespecífica.

Diagnóstico diferencial:

Glioblastoma multiforme: El xantoastrocitoma pleomórfico no presenta mitosis frecuentes, proliferación vascular ni necrosis. El GBM carece de los gránulos proteínicos eosinofílicos.

Con el *Histiocitoma fibroso maligno*, el cual no reacciona para la GFAP.

Astrocitoma fibrilar: se parecen por el componente quístico y la pared que lo rodea, pero el xantoastrocitoma pleomorfismo y solidez que el astrocitoma el cual tiene características fibrilar alterando con su componente microquístico esponjoso asociado a cuerpos granulares.

Tumor de células ganglionares: el pleomorfismo de algunos de estos tumores es mayor que el del xantoastrocitoma pleomórfico, además el ganglioglioma reacciona positivamente con la Sinaptofisina y neurofilamento.

Pronóstico

La rareza de este tumor hace difícil establecer la correlación entre la conducta biológica y los patrones histológicos. El pronóstico dependerá del grado de infiltración del parénquima y de la identificación de áreas de transformación anaplásica o maligna. Los pacientes con este tumor sobreviven muchos años, pero algunos morirán rápidamente luego de una o más recurrencias ya que estas exhiben transformaciones malignas con una frecuencia del 10-25% de los casos.

TUMORES OLIGODENDROGLIALES:

Oligodendroglioma bien diferenciado:

- Atipia citológica mínima: sus núcleos ligeramente más grandes y cromáticos que los oligodendrocitos.
- Pocas mitosis
- Incremento discreto de vascularización.

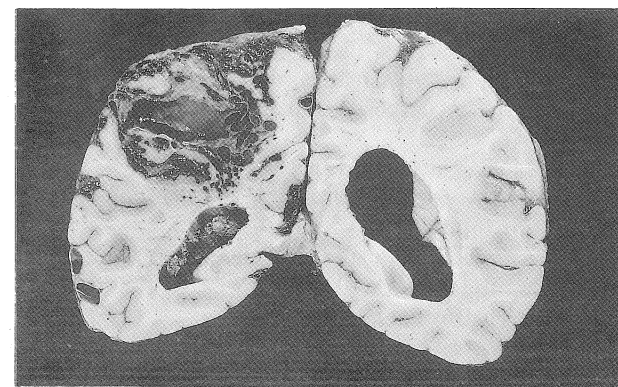
Oligodendroglioma anaplásico

- Gliomas infiltrativos constituidos por oligodendrocitos.
- Tumor francamente celular con hiperplasia nuclear, actividad mitótica conspicua, hipertrofia vascular.
- Necrosis presente en forma variable.
- Uniformidad nuclear.

Características macroscópicas:

- Presentan cierto grado de circunscripción macroscópica con matriz suave mucóide, que contrasta la textura del cerebro circundante.
- Al infiltrar la sustancia gris altera visiblemente la corteza cerebral.

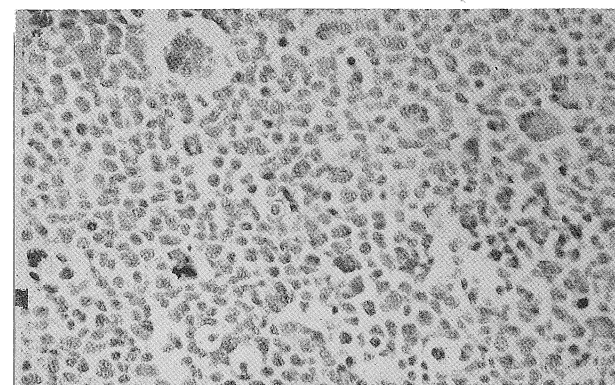
Características microscópicas



Oligodendroglioma anaplásico

Densidad celular y núcleos uniformes en forma y tamaño. Frecuente calificación.

Considerable pleomorfismo nuclear: Anaplásico.



Oligodendroglioma anaplásico

Pueden constituir nódulos circunscritos de alta celularidad.

Infiltración a la sustancia gris de la corteza, satelitosis perineuronal, acumulación subpial y agregación perivascular.

Cambios microquísticos prominentes, lobulación y acumulación celulares.

El patrón en "huevo frito", característico, se crea por una imbibición autolítica de agua que acompaña a una fijación retardada. Apariencia en "panal de abeja" a consecuencia de este fenómeno.

Grado:

Patrones histológicos de pronóstico:

1. Celularidad incrementada.
2. Microquistes.
3. Atipia citológica.
4. Actividad mitótica.
5. Hipertrofia vascular.
6. Proliferación vascular.
7. Pleomorfismo
8. Necrosis.

Inmunohistoquímica:

- La tinción de Leu-7 da un patrón membranoso pero no es específica.
- Galactocerebrósido: tiñe porciones de células del tumor.
- GFAP: fuertemente positivo igual que en todos los demás gliomas.

Diagnóstico diferencial:

Primero hay que diferenciar si es neoplásico o si es oligodendroglioma.

- Si es Neoplásico: crece en un tumor bien diferenciado. Hay satelitosis perineuronal cuyas células se disponen a niveles altos de la corteza. Los núcleos de las células neoplásicas son grandes, redondos y granulares.

- Si es oligodendroglioma: oligodendrogliosis. - Número aumentado de oligodendrocitos en pacientes con lobectomía temporal o alrededor de áreas con malformaciones vasculares. Ausencia de atipia citológica. Con otras enfermedades:

Astroglisis: Por los procesos celulares radiados y el

citoplasma amplio eosinofílico.

Enfermedades desmielinizantes e infartos: La cual tiene presencia de hipertrofia astrocitaria; los macrófagos cargados de lípidos lucen como las células "huevo frito" del oligodendroglioma, pero muestran bordes celulares discretos y vacuolación citoplásmica. El marcador para macrófagos HAM-56 da el diagnóstico.

Astrocitoma fibrilar: Más pleomorfismo nuclear, núcleos en algunos casos con forma de cigarrillo. Carecen de los capilares en "corral avícola" y de los halos perinucleares, así como calcificación que los oligodendrogliomas.

Glioblastoma: El oligodendroglioma mantiene uniformidad celular y nuclear y sus elementos son GFAP (+).

Tumor neuropitelial disembrionárico (DNT): Se necesita una buena muestra de tumor para reconocer la arquitectura nodular y la localización amplia intracortical. Las neuronas del DNT flotan en una matriz mucóide.

Ependimomas del tipo de células clara: Se los diferencia por patrones ultraestructurales.

Meduloblastoma variante neuroblastico: Presenta varias células parecidas a la oligodendrogliales e imitan a los oligodendrogliales e imitan a los oligodendrogliomas.

Neurocitoma central: Presenta los halos perinucleares, calcificaciones y uniformidad celular pero inmunohistoquímicamente son reactivo a la Sinaptofisina y por ME presenta procesos que contiene microtúbulos, vesículas, gránulos secretorios e incluso sinapsis.

Carcinomas metastásicos: Con Inmunohistoquímica: Los carcinomas reaccionan a marcadores epiteliales. El oligodendroglioma reacciona a la proteína S-100.

Pronóstico:

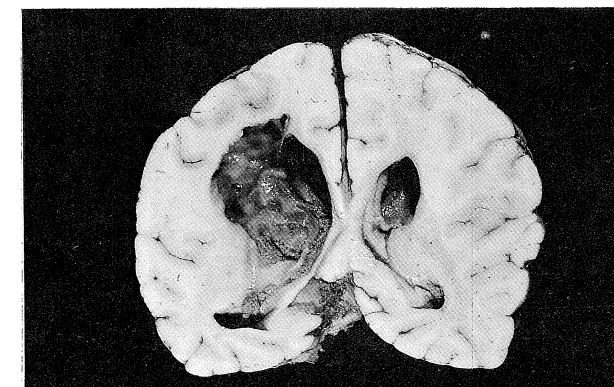
Muy infiltrativos, en ocasiones no resecables y en estos casos el desenlace es fatal. Ayuda la quimioterapia. La expectativa de vida es mejor en relación a los pacientes con neoplasias astrocíticas de grados comparables.

TUMORES EPENDIMARIOS.

Neoplasias de células ependimarias. Pueden ser supratentoriales, infratentoriales, intraespinales y sacros.

Características macroscópicas:

Ependimomas supratentoriales: Masa gris discreta que se introduce en el sistema ventricular y también en tejido cerebral subyacente.



Ependimoma intraventricular supratentorial.

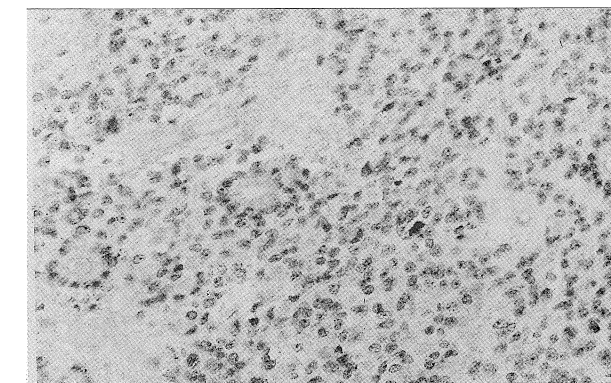
Ependimomas de fosa posterior: Típicos del 4°. Ventrículo. Alcanzan el espacio subaracnoideo por el ángulo cerebelopontino vía foramen de Luschka.

Ependimomas intraespinales: Discretos, suaves no calcificados, asociados a un sirinx en la médula adyacente. Pueden ser quísticos.

EPENDIMOMAS DEL FILLUM: tumores mixopapilares que se extiende hasta el Conus Medularis y se adhiere a las raíces nerviosas.

Características microscópicas:

- Células que yacen una cerca de otra formando un tumor lobular demarcado por áreas de celularidad disminuida o de zonas celulares anucleadas fibrilares y perivascuales. Estas zonas perivascuales en los cuales los procesos de las células tumorales convergen hacia las paredes del vaso formado pseudorosetas perivascuales.



Ependimoma. Rosetas ependimarias

- Células uniformes, moderadamente hiperclomático.
- Aumento del radio núcleo-citoplasma y actividad mitótica son patrones de malignidad.
- Tipo tancítico: células con elongaciones altamente fibrilares, bien diferenciado y pocas mitosis.
- Ependimoma de células claras: similar al oligodendroglioma.
- Myxopapilar: arquitectura pseudopapilar a formar elongaciones celulares.
- Tiene igual que el papiloma de los plexos coroides la capacidad para melanosis cuyo pigmento no es la melanina sino lipofusina.

Grado:

Ependimoma mixopapilar: No suelen sufrir cambios anaplásicos.

La edad del paciente, la cantidad de tumor resecado.

Necrosis indicador de recurrencias más rápidas.

Ependimomas bien diferenciados: espacios circulares de hiperclomidad en los cuales las rosetas perivascuales son menos marcadas, núcleos granulares, radios de los citoplasmas nucleares aumentadas y figuras mitóticas abundantes.

Ependimoma anaplásico: marcadamente celular, tumor activo mitóticamente con pseudorosetas perivascuales, proliferación vascular y necrosis.

Ependimoma grado IV o altamente anaplásico:

Pseudoempalizada y necrosis. Circunscrito antes que difuso.

Inmunohistoquímica:

- GFAP (+) en las pseudorosetas.
- Marcadores epiteliales se presentan en las superficies epiteliales de algunos ependimomas.

Diagnóstico diferencial:

Astrocitoma: Ependimomas de apariencia fibrilar, exhiben áreas celulares pseudorosetas perivasculares y carecen de fibras de Rosenthal y cuerpos granulares.

Tumores embrionarios: Los ependimomas son GFAP (+).

Schwannoma: La presencia de mucina perivascular, pseudorosetas y la falta de reticulina pericelular en los ependimomas los diferencia.

Ependimoma mixopapilar: Con el parénquima del Fimbril terminal. Las células del paarganglioma son más epiteliales, exhiben delicado citoplasma granular, formado nidos. Además son cromogranina y Somatostatina reactivos.

Pronóstico:

Con la resección completa del tumor se observan largos periodos de supervivencia. Menos del 15% hace diseminación espinal.

SUBEPENDIMOMA.

Glioma de lento crecimiento altamente diferenciado compuesto por células similares a astrocitos y células ependimarias, que crecen en las paredes del sistema ventricular o raramente en el parénquima de la médula espinal.

Hallazgos macroscópicos:

Excrescencias polipoideas, sésiles. de superficie lisa que crecen por lo general en la región del foramen de Monro.



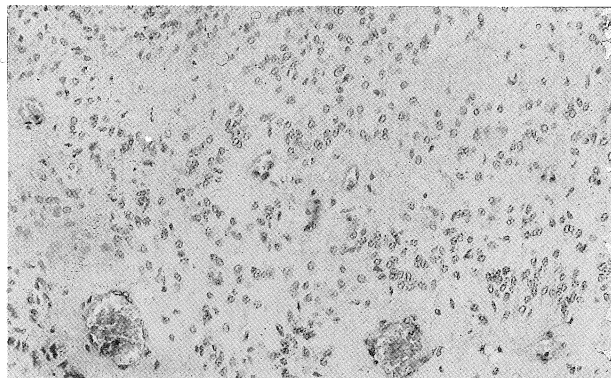
Subependimoma.

Pueden ser multinodulares.

Hallazgos microscópicos:

Procesos muy fibrilares con acúmulos de núcleos y microquistes prominentes, células más uniformes.

Pleomorfismo nuclear, mitosis ocasionales.
La necrosis es rara.
Interfase entre el tumor y el cerebro es delgada.



Subependimoma.

Inmunohistoquímica:

Reactivo a GFAP y S-100.

Diagnóstico diferencial:

Con otros **GLIOMAS**: Por sus microquistes, procesos fibrilares celulares.

*Astrocitoma de la Esclerosis tuberosa: El subependimoma carece de la celularidad, las células epiteloideas espiculadas, el citoplasma eosinofílico el núcleo vesicular de este tipo de Astrocitoma.

Ependimoma de fosa posterior: El Subependimoma es más frecuente en adultos. Es menos celular y tiene su arquitectura típica.

Pronóstico:

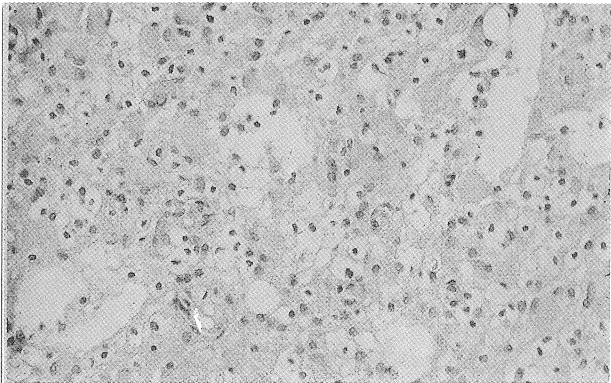
Considerando benigno. No hay recurrencia luego de una resección tumoral total.

GLIOMAS MIXTOS.

Oligoastrocitomas.

Tumor en el cual coexisten dos áreas geográficamente distintas:

Oligodendroglioma y Astrocitoma. Se diagnosticará un glioma mixto cuando el componente de células tumorales minoritario exceda en una proporción arbitraria del 20%. El grado de diferenciación celular, pleomorfismo nuclear, actividad mitótica y necrosis del componente astrocítico de este tumor mixto determinará el grado de malignidad del mismo.



Oligodendroglioma con astrocitoma.

Hay evidencia conflictiva acerca del pronóstico de estas lesiones mixtas. La mayor agresividad y el incremento de degeneración maligna del componente astrocítico hace que se considere que los pacientes con un oligoastrocitoma tengan un pronóstico más pobre que aquellos con un oligodendroglioma puro. Un estudio sin embargo indica que ambos grupos de pacientes responden igualmente a la quimioterapia. Otro estudio muestra que no hay relación en los porcentajes de supervivencia de los pacientes con tumores astrocíticos y oligodendrocíticos. Aún en otras investigaciones de tumores oligodendrocíticos no se encuentran cambio significativo del pronóstico en la presencia de oligodendrocitos gliofibrilares o minigemistocitos. Un estudio más reciente y extenso muestra que los pacientes con oligodendrogliomas puros y oligoastrocitomas tienen un mejor pronóstico que aquellos con astrocitomas puros.

Oligoependimomas:

Tumor constituido por células que recuerden un oligodendroglioma en un fondo de células ependimarias. Su comportamiento biológico y su apariencia radiológica y microscópica semeja más un ependimoma que un oligodendroglioma. Presenta pseudorosetas perivasculares.

Ependimoastrocitomas.

Ependimomas de fosa posterior que contiene áreas altamente fibrilares, libre de las rosetas perivasculares. Las células neoplásicas presentan procesos hacia el fondo fibrilar pero generalmente carecen de los procesos típicos del astrocitoma. Estas áreas fibrilares son comunes en ependimomas típicos por lo el diagnóstico de glioma mixto puede ser innecesario y confuso. No hay un significado pronóstico en relación a estas áreas tipo astrocitoma.

En niños, las neoplasias intraventriculares pueden presentar células estrelladas prominentes que recordarían más a astrocitos que a células ependimales. Por criterio de microscopia estas células estrelladas, GFAP positivas son astrocitos. Sin embargo, por su escaso número sólo deben ser mencionados en la descripción microscópica del reporte de patología quirúrgica. Pero si se encuentra en los hemisferios cerebrales un tumor con patrones de pseudorosetas perivasculares en asociaciones a un astrocitoma infiltrante entonces el diagnóstico de un ependimoastrocitoma es apropiado, pero este ocurre muy raramente.

Papiloma de plexos corioideos con diferenciación glial o ependimal:

Algunos papilomas de plexos corioideos tienen en su constitución una parte de células fibrilares, GFAP positivas, patrón conocido como diferenciación glial o ependimal, el cual no tiene un significado pronóstico conocido y tampoco afecta la clasificación de estas lesiones.

Tumores de los plexos corioideos

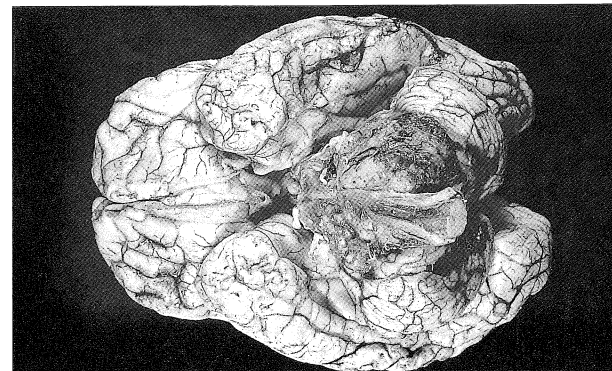
papilomas y carcinomas de los plexos corioideos.

Neoplasias papilares derivadas del epitelio de los plexos corioideos.

Papilomas:

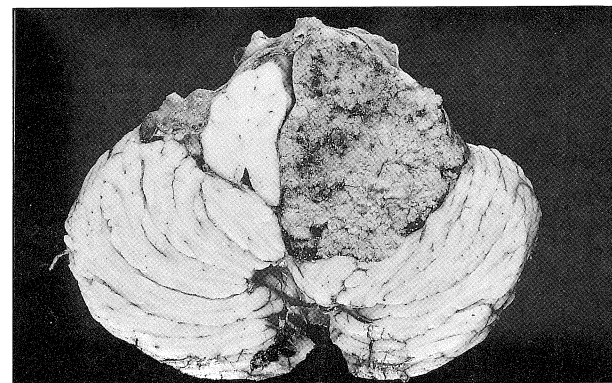
Macroscopía:

Masas lobulares bien circunscritas que pueden extenderse en el parénquima cerebral.



Papiloma de plexos corioideos del IV ventrículo con crecimiento extraventricular.

Superficie con apariencia de coliflor.

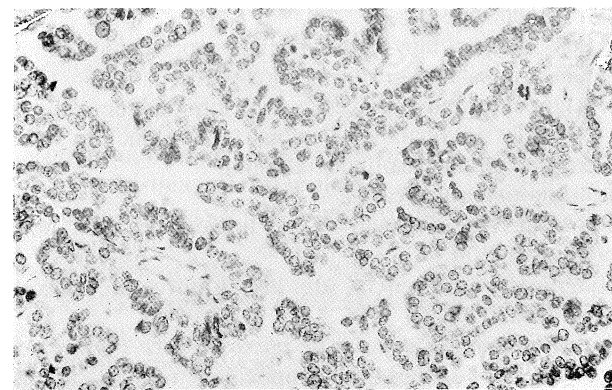


Papiloma de plexos corioideos con crecimiento extraventricular.

Pueden presentar gran calificación o cambios xantomatosos.

Microscopía:

- Espectro marcadamente bien diferenciado aunque pueden sufrir transformaciones anaplásica.



Papiloma de plexos corioideos.

- Las células neoplásicas descansan en una membrana basal bien definida continua.
- Disposición en grupos (acinar, tubular, pigmentada y oncocítica) con leve pleomorfismo nuclear.
- Radio núcleo-citoplasma algo mayor que el de las células normales de los plexos coroideos.
- Mitosis escasas o ausentes.
- Pueden presentar diferenciación glial.

- Papilomas atípicos: Atipia citológica, radio núcleo-citoplasma incrementados, figuras mitóticas salpicadas, nidos celulares que han roto la membrana nasal hacia el estroma.

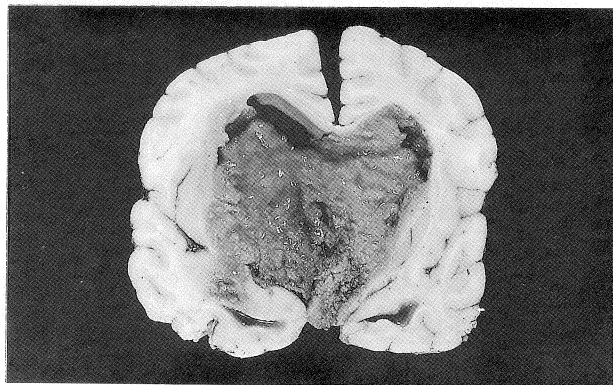
Inmunohistoquímica:

- Citoqueratina (+).
- Tinción difusa para proteínas S-100, Vimentina y algunos casos para GFAP (diferenciación glial).
- Las tinciones son inespecíficas para papilomas como para carcinomas de los Plexos Coroideos. }

CARCINOMA.

Macroscopía:

Tumor ampliamente invasivo que no permite la excisión completa.



Carcinoma de plexos coriodes. Tumor irresecable.

Frecuentemente sólido, carnoso y hemorrágico.

Microscopía.

- Tumores altamente celular que muestran arquitectura desordenada con patrón glandular compleja, cribiforme o papilar.
- La malignidad nuclear es obvia y el índice mitótico es extremadamente alto.
- Los tumores muy indiferenciados presentan lechos celulares en sábanas sin un patrón específico.
- Algunos carcinomas están constituidos de células poligonales de tamaño medio con halos perinucleares que le dan una apariencia oligodendroglial.

Inmunohistoquímica.

Citoqueratina altamente (+) y tinción reducida para proteínas S-100.

Diagnóstico diferencial de los tumores de plexos coroideos:

De papiloma con epitelio de plexo corideo normal: el epitelio neoplásico es más complicado y más celular que el normal. Los radios núcleos-citoplasma están incrementados.

De papiloma con endimoma papilar: Sólo si el endimoma es muy papilar. Así y todo el endimoma se caracteriza por células gliales cuyos procesos forman el fondo fibrilar tan típico de los gliomas, y no epiteliales como en el papiloma. Por inmunohistoquímica el endimoma es GFAP (+) y citoqueratina (-).

De un papiloma atípico con un carcinoma de plexos coroideos: El carcinoma presenta gran atipia, tiene localización intraventricular.

De carcinoma de plexos coroideos con tumores embrionarios: Si el carcinoma es ampliamente indiferenciado. De los tumores embrionarios se parece al méduloepitelioma pero éste no forma papilas ni es inmunoreactivo a citoqueratina.

Con tumores de células germinales: Con aquellos de fenotipo epitelial: Carcinoma embrionario, tumor de seno endodérmico y teratoma inmaduro, aunque estas lesiones tienen patrones histológicos característicos y son inmunoreactivos a la fosfatasa alcalina placentaria, y en el caso del tumor de Seno Endodérmico muestra reactividad para la alfafetoproteína.

Con carcinoma metastásico: la inmunoreactividad a vimentina y citoqueratina no ayuda en nada pero sí la proteína S-100 que favorece un primario de plexos coroideos. Los carcinomas de plexos coroideos son raros en adultos. Si la lesión es indiferenciada se inclinaria el diagnóstico para una metástasis, y si bien diferenciado para un primario de plexos coroideos.

Pronóstico:

Los papilomas bien diferenciados son generalmente resecables y curan sin radioterapia o quimioterapia. La incidencia de diseminación de estos tumores es baja. En cambio la mayoría de los carcinomas son francamente infiltrativos, no resecables, y pueden recurrir en meses. La diseminación craneoespinal es común pero sólo en casos ocasionales metastatizan fuera del sistema nervioso central.

TUMORES NEUROEPITELIALES DE ORIGEN INCIERTO.

Astroblastoma.

Glioma raro, usualmente bien circunscrito, caracterizado por radiación prominente perivascular de células neoplásicas.

Macroscopía:

- Sólidos, usualmente extraventriculares, algunas veces superficiales.
- La mayoría son supratentoriales pero algunos crecen en fosa posterior.

Microscopía:

- Demarcación, homogenidad estructural, tipo característico de pseudoroseta perivascular y propensión a hialinización vascular.
- Varían en el grado de diferenciación histológica pero no hay suficiente experiencia con esta lesión para precisar divisiones. Un estudio sugiere dividirla en dos categorías: de bajo y de alto grado, siendo esta última marcadamente celular, mitóticamente activa, y rica en proliferación de vasos sanguíneos.

- Necrosis en ambos grados histológicos.

- Se ha visto evolución a glioblastoma.

Inmunohistoquímica:

Las células que constituyen las pseudorosetas son notablemente GFAP reactivas, con células fuertemente positivas en medio de algunas que son inmunonegativas. Reactividad para antígeno de membrana epitelial también se ha señalado.

Diagnóstico diferencial:

Ependimoma: Sobre todo si este último se localiza fuera del ventrículo. El astroblastoma carece de la fina fibrillaridad se localiza fuera del ventrículo. El astroblastoma carece de la fina fibrillaridad característica del ependinoma, y el ependimoma no exhibe la esclerosis vascular del astrocitoma.

Meningioma papilar: Ambos son demarcados, situados superficialmente, citológicamente, citológicamente uniformes, ricos en pseudorosetas.

Perivasculares y potencialmente activos al antígeno de membrana epitelial.

Ambos también ocurren en pacientes jóvenes, pero el meningioma esta (asentado) a la duramadre y carece de inmunoreactividad para GFAP.

Pronóstico:

Pocos astroblastoma han sido descritos por lo que su comportamiento no ha podido ser establecido con claridad. Un estudio sugiere larga supervivencia y curación posible en las formas de bajo grado, así como expectativas de uno a dos años de supervivencia en lesiones de alto grado.

GLIOMATOSIS CEREBRAL.

Glioma marcadamente difuso e infiltrante, involucra el compartimiento supratentorial, fosa posterior e incluso parenquima intraespinal algunas veces en continuidad.

Características macroscópicas:

- Lesión muy invasiva mal definida.
- Envuelve algunas veces todos los niveles del SNC.

Características microscópicas:

- Infiltrado por celularidad moderada que forman estructuras secundarias.
- Células neoplásicas se acumulan alrededor de vasos y neuronas y en la regiones subependimales y subpiales.
- Poca destrucción del parenquima preexistente.
- Núcleos grandes y ovalados, cromatinas moderadamente densa.
- Poca mitosis.
- No hay necrosis ni proliferación vascular. alguna vez se ve transformación anaplásida.

Inmuhistoquímica:

- Procesos celulares el ongados son pocas veces GFAP (+).
- Células anaplásicas con mayor fenotipo astrocítico son GFAP (+).

Diagnóstico diferencial:

Astrocitomas de alto grado: Estas células son menos estrechas y elongadas y tienen mayor actividad mitótica y malignidad citológica.

Oligodendroglioma: En muestras de este tumor que no hayan sido procesadas por congelación, lo oligodendrocitos so redondos y sus núcleos están usualmente rodeados por un halo perinuclear.

Pronóstico:

La cirugía ayuda poco dado su carácter infiltrativo. Puede tener periodos de supervivencia de meses a muchos años. La presencia de mitosis indica mayor agresividad tumoral.

OTROS TUMORES GLIALES.

Gliomatosis meningeal.

Glioma que reside primariamente en las leptomeninges.

Características macroscópicas:

Engrosa y opacifica las leptomeninges, revistiendo vasos y raíces nerviosas.

Características microscópicas:

- Van desde Astrocitomas bien diferenciados, hasta astrocitomas anaplásicos o GBM.
- Configuración celular espiculada, células aplanadas entre fibras reticulares lo cual es una respuesta de las leptomeninges a la infiltración.

Pronóstico:

La supervivencia es pobre y se correlaciona con el grado histológico de malignidad. Su carácter difuso hace no viable su extirpación quirúrgica completa.

ASTROCITOMA DESMOPLASICO INFANTIL

Glioma supratentorial de la juventud, situando superficialmente, altamente desmoplásico.

Características macroscópicas:

Masas globulares, grandes y firmes densamente adheridos a la superficie cerebral y en ocasiones a las meninges.

Características microscópicas:

Demoplasia intensa con fibrosis reactiva. Masa de tejido rico en colágeno finamente demarcado del cerebro subyacente, introduciéndose en los espacios perivasculares. Células gliales salpicadas que pueden formar nódulos o lóbulos.

Inmunohistoquímica:

GFAP (+)

Diagnóstico diferencial:

Sarcoma, glioma maligno o gliosarcoma si la atención se enfoca solamente a las áreas marcadamente celulares.

Pronóstico:

Su ubicación superficial hace la mayoría de veces una resección total y por tanto una estabilización postoperatoria de larga data.

GLIOFIBROMA:

Tumor que contiene glias y abundante tejido conectivo.

Características microscópicas:

- Células gliales y tejido conectivo fibroso entremezclado íntimamente.
- Zonas densas hialinas.
- Las glias aparecen en cordones, islás o células solas.
- Raro mitosis.

Inmunohistoquímica:

- GFAP (+)
- Proteínas S-100 (+).



Diagnóstico diferencial:

Glioneurofibroma igual al gliofibroma.

Pronóstico

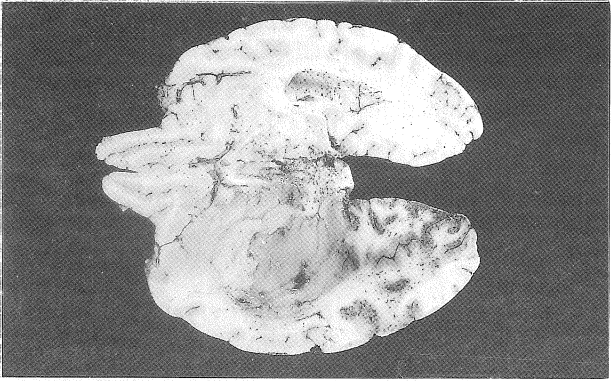
Está sujeto a debate incluir a tumores anaplásicos, mitóticamente activos en los gliofibromas ya que esta lesión es indolente, benigno y con prolongaciones reactivas.

Gliosarcoma.

- Neoplasia que contiene tanto tejido maligno glial como del mesénquima. Aún cuando el componente glial de este tumor sea oligodendrogial se lo enfoca como una neoplasia astrocítica porque la mayoría presenta lesiones sarcomatosas asociadas a GBM.

Características macroscópicas:

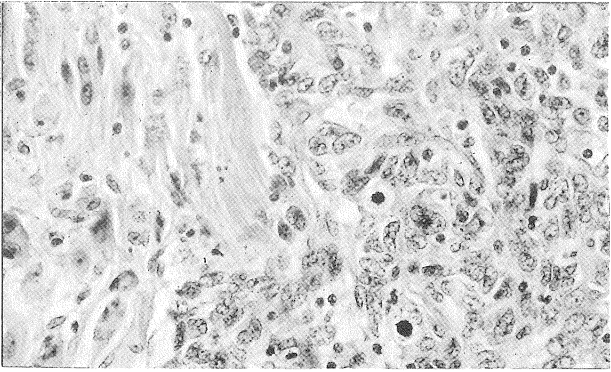
Masa relativamente discreta con componente mesenquimático rico en colágeno y reticulina.



Gliosarcoma con hernia de V temporal izquierdo.

Características microscópicas:

- El sarcoma puede estar constituido por células espiculadas de un fibrosarcoma bien diferenciado. Otras veces puede ser desorganizado, pleomórfico, semejando un fibrohistiocitoma maligno.



Gliosarcoma.

- Componente glial astrocítico.
- Lesiones típicas presentan la periferia de glioma y el centro sarcomatoso.
- La inmunohistoquímica facilita detectar el componente glial.
- Las células gliales pueden adoptar la disposición en

túbulo o canales semejando un carcinoma, esto ocurre en el gliosarcoma Adenoide.

Inmunohistoquímica:

GFAP identifica el comportamiento glial.

El componente mesenquimático se tiñe con alfa-1-antitripsina y alfa-1-antiquimotripsina.

Pronóstico:

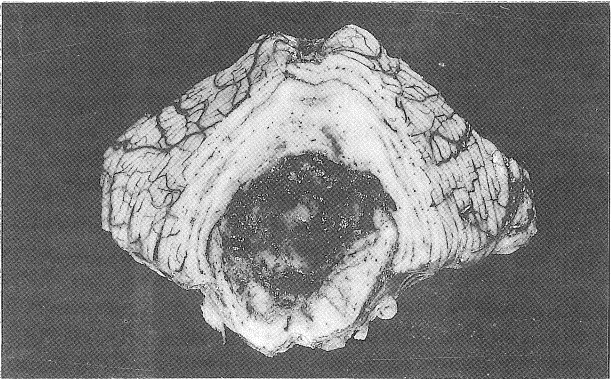
El componente sarcomatoso puede metastatizar fuera del cráneo; sin embargo no hay una diferenciación en el tiempo de sobrevida de los pacientes con GBM y Gliosarcoma.

ASTROCITOMA PROTOPLASMICO

Astrocitoma compuesto por células que semejan los astrocitos protoplasmáticos de la sustancia gris.

Características macroscópicas:

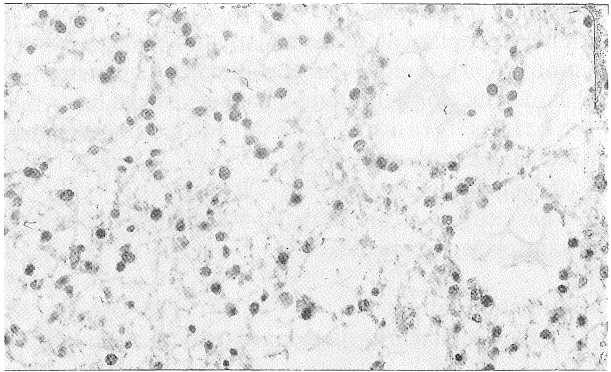
Lesión algo gelatinosa similar al astrocitoma fibrilar.



Astrocitoma protoplásmico en puente.

Características microscópicas:

- De baja a moderada celularidad.
- Patrón en "telaraña" creado por células pequeñas con escasas fibrillas inmersas en una matriz estromal que contribuye a la formación de microquistes prominentes.



Astrocitoma protoplásmico.

- Núcleo de tamaño uniforme, redondo u oval.
- Escasa actividad mitótica.
- Proliferación "glomuloide" de vasos en especial dentro de sus paredes quísticas.

Inmunohistoquímica:

Débilmente positiva GFAP, limitándose a pequeñas áreas paranucleares.

Diagnóstico diferencial:

Astrocitoma pilocítico: El A. Protoplasmático carece de patrón bifásico, fibras de Rosenthal, cuerpos granulares y vasos.

Oligodendroglioma: Se asemejan mucho pero tiene un mayor componente oligodendrogliomatoso.

Neoplasias astrocíticas de células granulares

Neoplasias astrocíticas intraparenquimatosas con un componente prominente de células granulares.

Características macroscópicas:

Muy rara por lo que no hay patrón característico definido. Algunas exhiben necrosis.

Características microscópicas:

- Células de bordes discretos con citoplasma finamente granular.
- Núcleos toscos, más grandes que los de los astrocitos normales.
- Gránulos intracitoplasmáticos PAS (+) que desplazan al núcleo a la periferia.

Inmunohistoquímica:

- Componente glial GFAP (+).
- Células granulares son GFAP, lisosima, alfa-1-antitripsina y HAM-56 (-).

Diagnóstico diferencial:

Con INFARTO CEREBRAL Y ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES: Por inmunohistoquímica se excluye la naturaleza macrófaga.

Pronóstico:

Tiene el mismo comportamiento de los gliomas. Estos pacientes tienen una sobrevida máxima de 2 años con cirugía.

TUMORES NEURONALES Y NEURONOGLIALES MIXTOS

Gangliocitoma y ganglioglioma:

Neoplasias constituidas total o parcialmente por neuronas grandes maduras.

La designación GANGLIOGLIOMA está aplicado a tumores con un componente glial neoplásico mientras que el término GANGLIOCITOMA se reserva para una situación menos común en la cual se presenta solamente neuronas anormales. Ya que estas dos entidades no siempre son distintas, el término TUMOR DE CÉLULAS GANGLIONARES es útil para abarcar a lesiones en las cuales la naturaleza neoplásica del componente glial se mantiene en duda.

Macroscopía:

- Puede ser un nódulo mural quístico con un contenido líquido claro.
- Nódulo sólido bien circunscrito.
- Puede presentar extensa calcificación.

Microscopía:

- Lesiones que pueden contener desde contener desde nidos de neuronas anormales a masas complejas de células ganglionares maduras, pequeñas neuronas, linfocitos y estroma fibroso.

- Pueden presentar extensión al espacio subaracnoideo y permeación vascular.

- La forma benigna pueden presentarse como un proceso esencialmente hamartomatoso constituido por neuronas anormales en fondo fibrilar de baja celularidad.

- La mayoría de las células ganglionares tienen núcleos grandes con nucleolos prominentes así como presentan en la periferia de su citoplasma los corpúsculos basófilos de Nissl.

- Otro patrón histológico es una arquitectura lobulillar con un estroma rico en reticulina el cual atrapa nidos de células neoplásicas.

- Un tercer patrón es el de un tumor altamente desmoplásico en el cual las células ganglionares están "enredadas" en un estroma rico en reticulina y colágeno.

- Un cuarto patrón se observa focalmente en cualquiera de las variantes anteriormente descritas, y está constituido por neuronas pequeñas de apariencia menos gangliónica, agrupadas en nidos, con membranas celulares discretas, núcleos vesiculares con nucleolos centrales.

- El componente glial de los gangliogliomas puede ser astrocítico aunque también han sido observadas áreas oligodendrocíticas. En lesiones con arquitectura lobulillar, los astrocitos pleomórficos GFAP (+) se entremezclan con las células ganglionares y asumen una apariencia transicional.

Inmunohistoquímica:

Demuestra su naturaleza bicelular. La inmunoreactividad para marcadores neuronales es proporcional al tamaño nucleolar de las células neuronales. Las células ganglionares pueden teñirse con marcadores tales como péptido intestinal vasoactivo, metencefalina, leuencefalina, dopamina, tirosina, hidroxilasa, serotonina, somatostatina, sustancia P beta hidroxilasa. Algunas células ganglionares neoplásicas son positivas para cromogranina A. Los astrocitos en los tumores de células ganglionares son reactivas para GFAP.

Diagnóstico diferencial:

Por la gran heterogeneidad de los tumores de células ganglionares, el diagnóstico diferencial se pueden hacer con los gliomas, aunque el carácter infiltrativo caracteriza a estos tumores antes que una masa compacta lo cual es típico en los tumores de células ganglionares. La presencia de satelitis alrededor de las células ganglionares es un patrón distintivo de gliomas infiltrantes tales como oligodendrogliomas pero no de los tumores de células ganglionares.

Equivocar el diagnóstico de los tumores de células ganglionares se minimiza con el conocimiento de patrones clinicopatológicos y apariencia radiográfica. Un tumor de células ganglionares debe sospecharse ante una masa pleomórfica, compacta, quística, localizada en lóbulos temporal, asociada con convulsiones y que se presente en pacientes jóvenes. Las neuronas pueden ser incompletamente diferenciadas. La presencia de cuerpos granulares eosinofílicos lleva a considerar cuidadosamente esta entidad.



Pronóstico:

Crece muy lentamente. Una resección simple, hasta parcial mejora o estabiliza la condición clínica de los pacientes. La recurrencia tumoral es infrecuente a pesar de la evidencia histológica de un patrón de crecimiento infiltrativo en los bordes. Los gangliogliomas son casi nunca fatales. El pequeñísimo potencial de transformación maligna está limitado al componente glial.

GANGLIOCIOMA DISPLÁSICO DEL CEREBELO (ENFERMEDAD DE DUCLOS-LHERMITTE).

Masa no neoplásica compuesta de la folia cerebelar expandida por neuronas hipertróficas del lecho granular interno.

Macroscopía:

- La folia afectada aunque francamente hipertrófica, puede no ser aparente a la inspección de la superficie cerebral, cuando esta situada profundamente.

Microscopía:

- Reemplazo masivo y expansión del lecho granular interno por neuronas más grandes que las normales, pero más pequeñas de Purkinje, con núcleos vesiculares y nucleolos prominentes.

- Las células están distribuidas en una lámina expandida correspondiente a la localización del lecho de células granulares internas y están orientadas una con respecto a otra, careciendo la polaridad y la especialización dendrítica apical de las células de Purkinje.

Inmunohistoquímica:

Inmunoreactivo para los marcadores neuronales.

Diagnóstico diferencial:

Gliomas: Las lesiones marcadamente celulares pueden ser confundidas con gliomas si la naturaleza neuronal no se aprecia. La inmunohistoquímica resuelve rápidamente este aspecto.

Tumor de células ganglionares clásico:

Aunque este es de naturaleza menos displásica o malformativa, muestra mayor grado de pleomorfismo celular, estroma colagenoso, inflamación crónica focal, extensión a leptomeninges, calcificación y la presencia de células ganglionares y astrocitos.

Pronóstico:

Tienen lento crecimiento y su agrandamiento es consecuencia de la hipertrofia y mielización antes que de proliferación celular. La excisión quirúrgica disminuye la presión intracraneana aumentada y puede ser curativa. Pueden haber recurrencias.

GANGLIOGLIOMA DESMOPLÁSICO INFANTIL

Neoplasia mixta glio-neuronal de la infancia, macizo, desmoplásica, situada superficialmente.

Macroscopía:

- tumor macizo, firme, que comprime el cerebro circundante.

- Múltiples quistes son comunes.

Microscopía:

- Tejido rico en colágeno de variada celularidad que una apariencia que algunas veces recuerda al neurofibroma.

- Las células tumores son de pequeño a mediano tamaño.

La naturaleza neuronal está sugerida por la forma redonda, núcleo vesicular, nucleolo prominente, y la presencia de sustancia de Nissl en algunas de ellas.

Inmunohistoquímica:

- GFAP (+)

- También se tiñen con todos los marcadores neuronales.

La presencia de células GFAP (-) y proteínas S-100 (+) sugieren un componente de células de Schwann.

Diagnóstico diferencial:

Gliosarcoma o sarcoma meningeo: Por el componente de células espiculadas que equivocadamente pueden hacer pensar en este diagnóstico.

Astrocitoma fibrilar: Si se toma en cuenta sólo el componente glial, pero la corta edad de estos pacientes debe tomarse en consideración a que los astrocitomas fibrilares son poco comunes en la infancia. La desmoplásica es crucial para reconocer al ganglioglioma desmoplásico infantil.

Pronóstico:

A pesar de la alta celularidad y actividad mitótica, la mayoría de pacientes tienen periodos de supervivencia prolongada y hasta de curación. Esto es de resaltar particularmente, dado que algunos pacientes no han recibido radio o quimioterapia debido a su corta edad. No obstante, el comportamiento biológico de estas lesiones así como su modificación por terapias específicas, queda por ser caracterizadas completamente.

TUMOR NEUROEPITELIAL

DISEMBRIOPLÁSICO (DNT)

Masa intracortical multinodular, casi hamartomatosa, constituida principalmente por glias, y en menor extensión por neuronas.

Macroscopía:

- Varía en tamaño de milímetros a la mayor dimensión que pueden tener una extensión lobar, aunque la mayoría mide pocos centímetros.

- Nódulos mal definidos o quísticos, en la superficie de la corteza.

- Pueden haber calcificaciones microscópicas.

Microscopía:

- Nódulos múltiples intracorticales, los cuales se extienden desde grandes perfiles, que cruzan si es que no expanden, la entera corteza, hacia áreas sutiles, pequeñas con hiper celularidad leve y fondo basófilo.

- Las células intranodulares están dispuestas en nidos o en patrones intrincados. Los nódulos son ricos en mucopolisacáridos ácidos.

- Las neuronas del DNT están bien diferenciadas. se aprecia un componente astrocítico.

- Hiper celularidad oligodendroglial extranodular y acumulación de mucina

- Las células penetran la corteza, resultando neuronas aisladas en piscinas de mucus ("neuronas flotantes").

Inmunohistoquímica:

- La identificación de estas neuronas es simple por su reactividad a Sinaptofisina, proteínas Neurofilamento, y Enolasa neuroespecífica.

- El componente astrocítico reacciona a GFAP.

Diagnóstico diferencial:

Oligodendroglioma: Los nódulos del DNT están compuestos por células mas uniformes en tamaño y cromasia que aquellas del oligodendroglioma. además exhiben menos satelitosis perineuronal. El patrón de multinodularidad cortical, así como de neuronas flotantes extranodulares y displasia cortical es base para el diagnóstico.

Ganglioglioma: El DNT exhibe oligodendroglías, mientras que en ganglioglioma es más astrocítico. El DNT carece del estroma rico en reticulina y colágeno, células inflamatorias y el pleomorfismo neuronal que es tan típico en el ganglioglioma.

Pronóstico:

Son masas de lento crecimiento, de carácter no infiltrativo. Aparentemente la resección quirúrgica es curativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Price RA, Guthkelch AN. Brain stem gliomas of children: A clinico pathological study. cancer 1988; 52:2313-9.
2. Barnard ro, geddes JF, The incidence of multifocal gliomas cerebral: a study histologic of large hemisphere sections. Cancer 1987 60:1519-31
3. Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patient with glioblastoma multiforme. Cancer 1987; 59: 1617-R5.
4. Leinhuus P. Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluations of needle biopsies. Cancer 1989; 65 2014-23.
5. Vogel FS, Green SB, Sdriker TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: pathologic criteria and prognostic implications: cancer 1985;

56:1106-11.

6. Martz KI, Ison JS, mixed Glioblastoma multiforme and sarcoma: a clinicopathologic study of 26 radiation therapy oncology group cases. Cancer 1991; 67:2342-9.

7. Balko MG, Blizard KS, Samaha FJ. Oligodendroglial gliomatosis cerebri. Hum. Pathol 1992; 23: 706-7.

8. Clark GB, Henry JM, McKeever PE. Cerebral pilocytic astrocytoma cancer 1985; 56:1128-33.

9. Rubinstein LJ, Eng LF. Pleomorphic xanthoastrocytoma: A destructive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases. Cancer 1975; 44: 1839-52.

10. De Chadarevian JP, Pattisapa JV, Faerber EN. Desmoplastic cerebral astrocytoma of infancy. Light microscopy, immunocytochemistry, and ultrastructure. Cancer 1990; 66: 173-9.

11. Burger PC, Rawlings CE, Cox EB, Machedon R, Schold SC, Bullard DE, clinico pathologic correlations in the oligodendroglioma. Cancer 1987; 59: 1345-52

12. Sarkar C, Roy S, Tandon PN, oligodendroglial tumors: a immunohistochemical and electron microscopic study. Cancer 1988; 61:1862-6.

13. Mark SJ, Loken AC. Epidermoma: a follow-up study of 101 cases. Cancer 1977; 40:907-15.

14. Coffin CM, Wick MR, Braun JT, Dehner LP, Charoide plexus neoplasms. Clinico pathologic and immunohistochemical studies. Am J Surg pathol 1986; 10: 394-404.

15. Hart MN, Pettit CK, Earle KM. Mixed gliomas cancer 1974; 33:134-40.

16. Kros JM, Van Eden CG, Stefan KO SZ, Wagervan Batenberg M, Van der Krost TH, prognostic implications of glial fibrillary acidic protein containing cell types in oligodendrogliomas. Cancer 1990; 66: 1204-12.

POLÍTICA Y CÁNCER

“Nada sucederá mientras el cáncer no sea considerado un problema político”

Con lo anterior como premisa se podrá legislar:

A) Ley contra el cigarrillo

B) Ley de protección contra la exposición al humo, asbesto, y químicos cancerígenos.

C) Ley de la papeleta obligatoria de papanicolaou.



DE GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA ONCOLÓGICAS

II CURSO NACIONAL

**Departamento de Docencia e Investigación y
Servicio de Gastroenterología y Hepatología**

**Instituto Oncológico Nacional
"Dr. Juan Tanca Marengo"**

SOLCA - Sede Nacional - Guayaquil

**Del 14 al 25 de Agosto del 2000
Auditorio Guillermo Arosemena Coronel**

Temas: Esófago de Barret, CA de Esófago, Helicobacter Pylori, Linfoma MALT, CA Gástrico, Linfoma Intestinal, Pólipos del Colon, CA de Colon y Recto, Proctitis Actínica, CPRE, CA de Páncreas, CA de Hígado, etc.

Profesores Invitados del Hospital "Dr. Juan Tanca Marengo "SOLCA", del Hospital Teodoro Maldonado Carbo IESS, Hospital Luis Vernaza y Hospital Clínica Kennedy.

Valor de Inscripción:

Gastroenterólogos USD 12
Médicos en General USD 8

Informes:

Hospital SOLCA (Guayaquil)
Teléfono: 288088 Ext. 208
Servicio de Gastroenterología
Fax: 287-151

Director: Dr. Juan Tanca C.

Coordinadores: Dr. Francisco Mendoza
Dr. Ernesto Paladines
Dr. Iván Nieto Orellana

Secretarias: Priscilla Torres M.
Maritza Guim C.

La Gammagrafía en los Linfomas malignos.

Servicio de Medicina Nuclear ION-SOLCA (1)

*Dr. René Cárdenas Valdés (2)
Dr. Santiago Contreras Villavicencio (3)
Dra. Rosalía Durán Sarduy (4)
Dra. Glenda Yaguay Vizueta (5)
Tlgo. Med. Galo Cevallos Mosquera (6)
Tlgo. Med. Vicente Ortiz (6)*

*(1)Servicio de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Oncología SOLCA, Guayaquil.
(2)Jefe (E) del Servicio de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Oncología SOLCA, Guayaquil.
(3)Director Médico del Instituto Nacional de Oncología SOLCA, Guayaquil.
(4)Jefa (E) del Servicio de Física Médica, Instituto Nacional de Oncología SOLCA, Guayaquil.
(5)Médico Residente de Radiología R3, Departamento de Radiología, Instituto Nacional de Oncología SOLCA, Guayaquil.
(6)Tecnólogo Médico del Servicio de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Oncología SOLCA, Guayaquil.*

ABSTRACTO.

Se presenta un grupo de 28 pacientes con linfoma atendidos en SOLCA en el período 1966-1999 y estudiados mediante gammagrafía con Galio-67 o con 99m Tc-sestambi. Dieciocho pacientes del grupo eran masculinos y el resto femeninos. La edad de los pacientes del grupo mostró clara tendencia bimodal.

Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante estudio anátomo-patológico, resultando 9 casos con Linfoma no-Hodking. Los 9 casos con diagnóstico de Linfoma no-Hodking presentaron en 2 de ellos variedad histológica a predominio linfocitario, 4 con variedad de celularidad mixta y uno con variedad a depección linfocitaria. Los 19 pacientes con LNH presentaron variedad de bajo grado en 9 de ellos, 6 con grado intermedio y 3 con alto grado.

La gammagrafía mediante Ga-67 fue indicada principalmente en el control evolutivo post-terapéutico, pero en algunos pacientes se indicó con propósitos diagnósticos en la etapa pretratamiento.

En el total de 19 casos con LNH se encontraron 55 masas linfomatosas detectadas clínicamente o mediante estudio radiológico, de las cuales 49 fueron identificadas mediante gammagrafía, para una sensibilidad de 89%, mientras 3 zonas positivas a la gammagrafía no se correspondían con masas detectadas clínica o radiológicamente.

En el grupo de 9 pacientes con Linfoma no-Hodking se encontraron 25 masas linfomatosas clínica o radiológicamente, 23 de las cuales fueron identificadas mediante gammagrafía para una sensibilidad de 92% del método, mientras que la gammagrafía reconoció 5 zonas captantes que no correspondían a masas clínicas o radiológicas.

La comparación de los estudios mediante Ga-67 y 99mTc-sestambi indicaron la posibilidad de sustituir el primero por el segundo radiofármaco, debido a la misma sensibilidad de ambos procedimientos.

Palabra Clave: Gammagrafía

Correspondencia y Separatas:

Dr. René Cárdenas Valdés
Servicio de Medicina Nuclear. ION-SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Cdla. Atarazana, Telfs: 288088 - 281042
P.O.Box (09-01) 15028, Guayaquil - Ecuador

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT.

This work reports a group of 28 patients with diagnosis of malignant lymphoma that was studied by gallium-67 and 99mTc-sestambi scintigraphy in the period 1966-1999 at the National Institute of Oncology (SOLCA). Eighteen patients of the group were males and the rest were females. The age of the patients clearly showed a bimodal trend.

All patients of the group were documented by pathological diagnosis, being in 9 cases established the diagnosis of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma in the 19 patients remaining. The 9 patients with Hodgkin Lymphoma presented histological type of lymphocitary predominance in 2 cases, mixed cellularity in 4 patients, and lymphocitary depletion in one case. In the group of cases with diagnosis on NHL, 9 of them were classified as low grade, 6 patients with intermediate grade and 3 cases with high grade.

The scintigraphy was indicated mainly for control purposes during the follow up period, while in some cases the indication was with diagnosis purpose.

In the group of 19 cases with NHL there was found 55 masses clinically or radiologically, 49 of them were identified by scintigraphy (sensitivity of 89%), with 3 positive zones founded by scintigraphy does not corresponded with clinical or radiological masses.

In the group of 9 cases with Hodgkin lymphomas there was 25 masses detected by clinical or radiology, been identified 23 of them (sensitivity of 92%).

The comparison of both method of scintigraphy, by gallium-67 and 99mTc-sestambi, rendered same sensitivity.

Key word: Scintigraphy

INTRODUCCIÓN.

Los linfomas malignos representan una entidad tumoral de relativa baja frecuencia, pero que ha merecido numerosos estudios en los últimos años, beneficiándose su tratamiento con nuevas modalidades de quimioterapia y combinaciones terapéuticas. La curación o las remisiones completas pueden ser obtenidas en un largo

porcentaje de pacientes con linfoma de Hodgkin (L-Hdg) o con linfomas no hodgkinianos (LNH) de alto grado o de grado intermediario, en los que se han usado combinaciones agresivas de quimioterapia y radioterapia. Se sabe que el L-Hdg y los LNH presentan importantes diferencias clínicas y anatómo-patológicas (Tabla No.1)

Tabla No. 1.
Características clínicas de los Linfomas Malignos

	Linfoma-Hdg	LNH
Origen Celular	No precisado	Células B (90%) Células T (10%)
Localización del Linfoma:		
Localizado	Frecuente	No común
Diseminación ganglionar	Por contigüidad	Discontinua
Extraganglionar	No común	Frecuente
Mediastinal	Común	No común
Abdominal	No común	Común
Médula ósea	No común	Común
Síntomas Sistémicos	No común	Comunes
Curabilidad	> 75%	< 25%

El L-Hdg habitualmente presenta una diseminación ordenada, a grupos ganglionares contiguos, en pacientes jóvenes, obteniéndose altos índices de curación y control en estos casos. Por otra parte los LNH están caracterizados por una histología variable, de presentación multicéntrica, y con una alta variabilidad en su curso clínico evolutivo, que puede ser de progresión indolente o rápidamente letal, presentando además una alta frecuencia de compromiso extraganglionar. Aunque las masas mediastinales son frecuentes en el L-Hdg, ellas están presentes solo en 20% de los casos con LNH, siendo en estos últimos mas frecuentes las formas abdominales, con compromiso mesentérico y de ganglios retroperitoneales. Por otro lado, se conoce que el tratamiento y el pronóstico en los linfomas malignos depende del estadio clínico en los L-Hdg, y del sub-tipo histopatológico en los LNH.

LINFOMA DE HODGKIN.

El paciente con L-Hdg usualmente se presenta con adenopatías no dolorosas casi siempre en cuello, aunque casi un tercio de los casos se puede presentar también con síntomas sistémicos tales como fiebre de origen no explicado, sudoración nocturna, pérdida de peso, prurito generalizado, o dolores ocasionados por la ingestión de bebidas alcohólicas. Otros pacientes pueden ser diagnosticados como portadores de masas mediastinales o abdominales.

Para evaluar la extensión del L-Hdg y seleccionar adecuadamente la modalidad terapéutica, se consideran tres momentos en que es necesario determinar el estadio clínico del proceso linfomatoso: 1) Estadiaje inicial de la enfermedad, 2) Re-estadiaje para evaluar la respuesta al tratamiento, y 3) Re-estadiaje durante el seguimiento

clínico. El propósito del estadiaje inicial es definir la extensión de la enfermedad, para apoyar las decisiones terapéuticas y establecer el pronóstico. El re-estadiaje post-terapéutico se usa después de quimioterapia y tratamientos combinados para evaluar el tiempo y grado de respuesta a la quimioterapia; se comprende que el valor del re-estadiaje depende de la habilidad de los procedimientos diagnósticos para predecir la enfermedad residual. El re-estadiaje durante el seguimiento clínico tiene como objetivos el identificar la enfermedad recurrente o residual, así como las secuelas de la terapia.

El sistema de estadiaje de Ann Harbor para los linfomas, usado desde 1971 (1) se presenta en la Tabla No. 2 y en la Figura No. 1. Se han sugerido y aceptado modificaciones al sistema de Ann Harbor, y así, en el estadio de clasificación patológica, basado en los resultados de biopsias subsecuentes, PSIII indica el compromiso limitado a abdomen superior (bazo, hilio esplénico, y nódulos celíacos o portahepáticos), mientras PSIII2 incluiría el compromiso de ganglios paraaórticos, mesentéricos o pelvianos.

Tabla No. 2
Clasificación por Estadios Clínicos de los Linfomas:
Sistema de Ann Harbor (1)

Estadio I	Compromiso de una sola región linfoganglionar
Estadio II	Compromiso de dos o mas regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II), o compromiso localizado de órganos extralinfáticos y de uno o mas regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (IIE)
Estadio III	Compromiso de regiones linfoganglionares a ambos lados del diafragma (III), que puede estar acompañado de compromiso del bazo (IIIS), o de órganos extralinfáticos (IIIE), o ambos (IIISE)
Estadio IV	Compromiso difuso o diseminado de uno o mas órganos extralinfáticos, asociado o no a compromiso de regiones linfoganglionares

La forma de presentación clínica del L-Hdg, y su manejo diagnóstico, se resume en las Tablas Nos 3 y 4. Dos clásicos reportes de la Universidad de Standford (2,3) indican el ligero predominio del sexo masculino en esta enfermedad, así como la forma clínica habitual de presentación de esta entidad: clínicamente asintomática, con una masa ganglionar regional, preferentemente en regiones linfoganglionares del cuello, y la alta frecuencia de las formas histológicas a predominio linfocitario y de esclerosis nodular. En estos mismos trabajos sus autores evalúan el rol de la laparotomía diagnóstica en el estadiaje del L-Hdg, lo que permanece aún controversial.

Al igual que en los demás tumores malignos, en el L-Hdg es importante conocer los factores pronósticos evolutivos de este proceso. Se reconocen como factores pronósticos la edad del paciente, el sexo, el tipo histológico del L-Hdg, el estadio clínico de acuerdo al proceder de Ann Harbor, la

Tabla No. 3
Características Clínicas del Linfoma de Hodgkin
Resultados de 915 pacientes en la Univ. Stanford. (2)

Características	Pacientes (%)	Laparotomía (+)(%)
Sexo:		
Masculino	56.7	33.5
Femenino	43.3	20.7
Síntomas:		
Tipo A (*)	91.9	25.8
Tipo B (**)	8.1	32.7
Histología (**):		
PL, EN	84.0	25.2
CM	16.0	45.3
Estadio Clínico I:	n=134	
Cuello, derecho	32.0	18.6
Cuello, izquierdo	45.5	24.5
Mediastino	8.9	0.0
Axilas	13.4	22.2
Estadio Clínico:		
I	14.9	19.7
II	85.0	29.4

Notas:

(*): Síntomas tipo A: linfadenopatías sin síntomas

(**): Síntomas tipo B: fiebres, sudoración nocturna, pérdida de peso

(***): PL: predominio linfocitario; EN: esclerosis nodular; CM: celularidad mixta

Tabla No. 4
Tipos histológicos vs Características Clínicas en Linfoma de Hodgkin
Reporte de 1745 casos en la Univ. de Stanford (3)

	PL	EN	CM	DL
No. casos	87(5)	1348(77)	295(17)	15(1)
Edad:				
Rango	4-65	2-82	4-81	11-65
Índice M/F	5.2:1	1.1:1	4.4:1	2.0:1
Estadio:				
I (%)	43	6	14	--
II (%)	38	51	27	13
III (%)	18	31	45	33
IV (%)	1	12	15	53
Síntomas B (%)	2	32	30	60
Supervivencia (%)				
5 años	95	88	81	65
10 años	80	79	69	27
15 años	70	72	54	25
Libre de Enfermedad (%)				
5 años	90	72	74	40
10 años	82	69	68	27
15 años	79	69	65	13

Notas:

PL:Predominio linfocitario

EN:Esclerosis nodular

CM:Cellularidad mixta

DL:Depleción linfocitaria

presencia de masa tumoral (bulk), especialmente en mediastino, y la extensión de la enfermedad. Los pacientes con masas mediastinales por L-Hdg son difíciles de categorizar usando los criterios de Ann Harbor, teniendo una pobre evolución cuando son tratados por una sola modalidad terapéutica, siendo frecuente en ellos el desarrollo de recurrencias y complicaciones, por lo que se requiere en estos casos un manejo

individualizado de cada paciente (4). En la Tabla No. 5 se presentan los resultados de cuatro instituciones de USA en el manejo de masas mediastinales por L-Hdg (3, 5,6,7); se aprecia que casi la mitad de los casos con L-Hdg con masas mediastinales presentaron recidivas locales de la enfermedad o fallecieron antes de los 10 años de evolución.

Tabla No. 5
Resultados del tratamiento en L-Hdg con grandes masas mediastinales.

	10 años libre		Enfermedad	Supervivencia a 10 años	
	(n)	Irradiación	Combinado	Irradiación	Combinado
Stanford Univ.(3)	41	45%	81%	84%	74%
Harvard Joint Center (5)	54	49%	83%	83%	82%
Massachusetts Gen. Hosp.(6)	35	45%	100%	96%	100%
Yale Hospital (7)	24	55%		90%	

El control evolutivo de pacientes con L-Hdg debe hacerse periódicamente, tomando en cuenta que un 13% de los pacientes con remisión total, pueden desarrollar recidivas del linfoma posteriormente (8). El control evolutivo clínico debe incluir el examen físico meticuloso del paciente, estudio hematológico, radiografías simples de tórax y abdomen, y opcionalmente gammagrafía mediante Ga-67, debiéndose disponer de gammagrafía de base pre-tratamiento del caso.

Un problema especial en el control evolutivo clínico de estos casos, lo constituye la interpretación de masas residuales mediastinales detectadas en la radiografía simple o la tomografía computarizada (TC) (9,10). En estos casos la comparación de las gammagrafías con Ga-67, antes y después del tratamiento, son de mucha ayuda, presentando alta sensibilidad el método gammagráfico para diferenciar remanente tumoral viable de proceso fibroso cicatricial post-terapia (11). Estos casos deben ser seguidos clínicamente mientras permanezca la duda sobre la masa mediastinal, y aún después del tratamiento de la recidiva.

LINFOMA NO-HODGKIN.

El LNH constituye un grupo complejo de enfermedades, que debe ser diferenciado de la enfermedad de Hodgkin. Este último casi siempre comienza en grupos linfoganglionares, diseminándose en forma axial, mientras que el LNH puede comenzar en grupos ganglionares o en tejido extra-linfático y puede diseminarse en forma axial o centrífuga (12). El LNH tiende a presentarse en adultos viejos, con promedio de edad de 50 años, siendo la relación masculino/femenino de 1.7:1, reportándose un incremento en la tasa de incidencia en los últimos años.

Puesto que el principal componente celular del LNH son los linfocitos, este tipo de tumor puede desarrollarse en cualquier área de agregados linfoides tales como la médula ósea, regiones de ganglios linfáticos o el bazo, el anillo de Waldeyer, o el tractus gastro-intestinal, así como en otros sitios donde circulan las células linfoides. La clasificación por estadios del LNH se hace siguiendo el sistema de Ann Harbor, si bien en esta enfermedad tal

sistema de clasificación no es enteramente satisfactorio, debido a los tipos tan diversos de procesos patológicos que se agrupan dentro del LNH. La clasificación histopatológica del LNH ha sido un reto para patólogos y clínicos durante décadas. El sistema de clasificación histopatológica de Rappaport (13,14) ha mostrado relevancia clínica, al distinguir grupos de pacientes que tienen diferencias significativas en la supervivencia (Tabla No. 6). En esta misma Tabla se presentan otros dos sistemas de clasificación, la llamada en idioma inglés "working formulation" y la clasificación de Lukes y Collins, tomando ambas en cuenta características histológicas y funcionales, y que han sido testadas en cuanto a su reproducibilidad y valor pronóstico (15,16,17).

Tabla No. 6 Clasificación Patológica de los Linfomas No-Hodgkin.		
Rappaport	Working Formulation	Lukes y Collins
Bajo Grado		
Linfocítico difuso Diferenciado	Linfocitos pequeños	Linfocitos peq. y linfocitos plas- mocitoides.
Nodular, linfocí- tico poco diferen- ciado.	Folicular, predominio de células pequeñas	CCF pequeñas
Nodular, linfocí- tico mixto	Folicular, células peq. y grandes, mixto	CCF pequeñas, foliculares, CCF Grandes, folicul.
Grado Intermedio		
Histiocítico nodu- lar	Folicular, a células grandes	CCF grandes, foliculares
Linfocítico difuso, Poco diferenciado	Difuso, células pequeñas	CCF pequeñas, difusas
Difuso, linfocí- tico	Difuso, células pequeñas y grandes mezcladas	CCF, pequeñas y grandes
Difuso, Histiocí- tico	Difuso, células grandes	CCF, grandes, difuso
Alto Grado		
Difuso, Histiocí- tico	Células grandes inmunoblás- ticas	Sarcoma inmu- noblástico Tipo T o B
Células linfocí- ticas	Células linfoblásticas	Células T
Indiferenciado, Burkitt y no Burkitt	Células pequeñas	CCF, células pe- queñas
Misceláneos		
Compuestos		
Micosis Fungoides		
Histiocíticos		
Plasmocitoma extramedular		
No clasificables.		

Dentro de los medios diagnósticos de estudio del tumor, en el LNH figura la gammagrafía mediante Ga-67, que presenta captación en las lesiones tumorales en 75-85% de los casos, siendo este proceder complementario con la CT y la RMI (18,19). La gammagrafía mediante Ga-67 puede ser particularmente útil en las formas mediastinales del LNH, indicando la presencia de tumor residual después del tratamiento.

LA GAMMAGRAFÍA CON GALIO-67 EN LOS LINFOMAS MALIGNOS.

Los estudios de imágenes utilizados habitualmente para contribuir al diagnóstico y estadiaje de los linfomas malignos incluyen la radiografía standard de tórax, la CT

y la RMI, así como opcionalmente la linfografía radiológica de ambas extremidades inferiores y la gammagrafía mediante Ga-67. Ha habido un considerable interés en la gammagrafía mediante Ga-67 desde el primer reporte en 1969 (20). El Ga-67 es un radioisótopo emisor gamma (captura electrónica), que en forma de citrato de galio ha sido usado en los últimos 20 años para la detección de ciertos tumores malignos, sus metástasis y recidivas, así como para el monitoreo de la respuesta del linfoma al tratamiento. Se ha reportado una gran variabilidad en la avidéz de ciertos tipos de tumores humanos para el Ga-67 (Tabla No. 7) (Fig. No. 1)

Tabla No. 7 Sensibilidad del Galio-67 para la detección de tumores.		
Tumor	Sensibilidad (%)	Utilidad Clínica
Linfoma de Hodgkin	> 90%	+++
Linfoma No-Hodgkin	59-85	+++
Hepatoma	90	+++
Sarcoma Partes Blandas	93	+++
Melanoma	82-99	++
Cáncer de Pulmón	85-90	++
T. Cabeza & Cuello	56-86	++
T. Abdomino-pélvicos	25-74	+

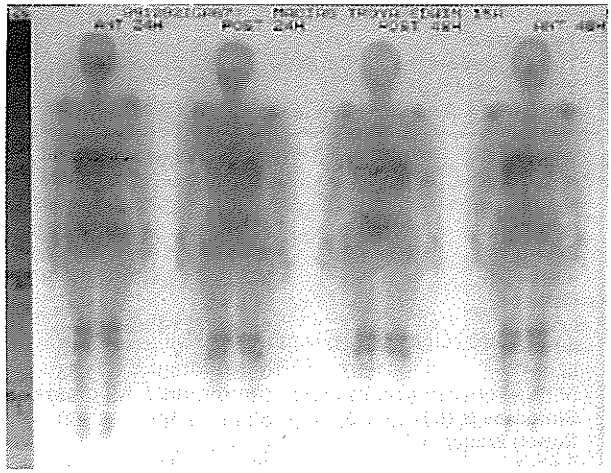


Fig. 1.: Gammagrafía corporal mediante Ga-67 en paciente de 15 años con linfoma. El radiofármaco se acumula normalmente en hígado, vías digestivas y en cartilagos de crecimiento. Se realizan habitualmente imágenes a las 24, 48 y 72 horas

En general, aunque un tipo determinado de tumor puede mostrar avidéz para el Galio-67, cualquier paciente individualmente con tal tipo de tumor pueden no mostrar avidéz al Ga-67, e incluso, tumores primarios galio-captantes, pueden presentar metástasis que no capten este radioisótopo. Por otra parte la acumulación anormal de Ga-67 en los tejidos y órganos del hombre, puede ocurrir asimismo en procesos infecciosos e inflamatorios. La habilidad de los tumores para captar el Ga-67 depende de múltiples factores (21), siendo la histología de los tumores uno de los elementos determinantes. El tamaño del tumor es otro de los factores: tumores de menos de 2 cm no son detectados habitualmente mediante

gammagrafía planar, pero aquellos entre 2-5 cm son usualmente apreciados en imágenes gammagráficas, mientras que los tumores de mas de 5 cm son con frecuencia pobremente visualizados, debido quizás a la necrosis tumoral. Por otra parte, los tumores superficiales son mejor apreciados gammagráficamente que los profundos. El uso del SPECT permite detectar lesiones pequeñas y profundas. La detección de tumores en hígado y bazo es complicada por el hecho de la captación habitual del Ga-67 en estos órganos, por lo que cuando se sospecha una lesión hepática linfomatosa, una gammagrafía previa mediante 99mTc-coloide debe ser practicada. La detección de masas linfomatosas mediastinales, hiliares o paratraqueales mejora con la adquisición de imágenes oblicuas anteriores. El estudio de masas abdominales también puede ser oscurecido por el hecho de la eliminación intestinal del Ga-67, por lo que se emplea habitualmente enemas y laxativos en estos casos.

Se ha reportado ampliamente que las lesiones linfoganglionares y viscerales de los L-Hdg y de los LNH de alto o mediano grado puede captar en forma evidente el Ga-67 (Fig. No.2), presentándose como evidentes zonas captantes en la gammagrafía, lo que constituye un método muy sensible para detectar lesiones linfomatosas mediastinales, linfoganglios profundos o superficiales infiltrados por el linfoma, y en menor medida, lesiones intra-abdominales y linfoganglios para-aórticos. El valor de la gammagrafía con Ga-67 descansa en su potencial para detectar lesiones linfomatosas ocultas al examen mediante CT, y para distinguir entre lesiones fibrosas post-terapéuticas y lesiones viables tumorales activas.

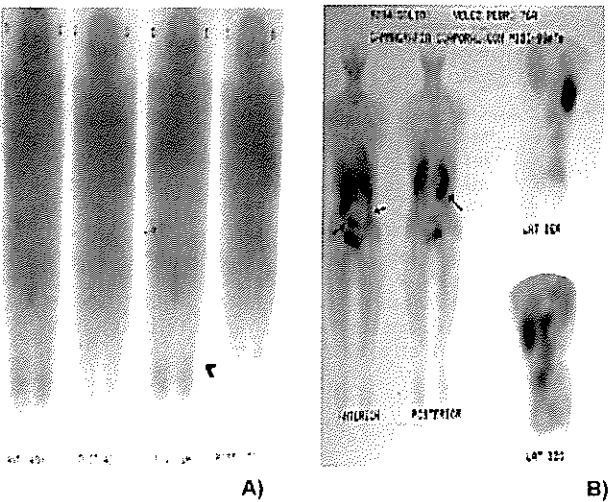


Fig. 2.: A) Gammagrafía corporal mediante Ga-67 en paciente con linfoma mostrando zona captante sospechosa de linfoganglios linfomatosos en hemiabdomen derecho. B) Gammagrafía corporal total mediante 99mTc-sestamibi denotando la acumulación fisiológica del radiofármaco en abdomen, que impide una sensibilidad apropiada para la detección de lesiones linfomatosas abdominales.

El verdadero valor en la práctica clínica de la gammagrafía mediante Ga-67 puede haber estado oscurecido en el pasado debido a dificultades técnicas de este proceder (22), incluyendo las características técnicas

de la cámara gamma usada, el tiempo óptimo de la toma de las imágenes, así como la dosis de Ga-67 empleada. Los reportes publicados sobre la sensibilidad de la detección de lesiones de L-Hdg mediante gammagrafía con Ga-67, probablemente subestiman esta sensibilidad, por diferentes razones: a) bajas dosis de Ga-67, de menos de 5 mCi, y b) cámara gamma de tecnología atrasada, produciendo imágenes de baja calidad. A pesar de ello, recientes reportes señalan una sensibilidad alta de alrededor de 90%, para la detección de lesiones linfomatosas mediante gammagrafía con Ga-67 (23,24). Las lesiones de L-Hdg del tipo de esclerosis nodular, celularidad mixta y de depleción linfocitaria son detectados con muy alta sensibilidad, mientras las lesiones L-Hdg con predominio linfocitario tienen una menor sensibilidad, que no obstante es de 79% (Tabla No. 8).

Tabla No. 8 Detección del L-Hdg mediante Ga-67, de acuerdo a la clasificación de Rye.			
Grupo Histológico	Incidencia (%)	Pronóstico	Sensibilidad (%) del Ga-67
Predominio linfocitario	2-10	Excelente	79
Esclerosis nodular	40-80	Muy bueno	~ 90
Celularidad mixta	20-40	Bueno	~ 90
Depleción linfocitaria	2-15	Pobre	~ 90

La gammagrafía mediante Ga-67 ha presentado también muy buena sensibilidad para la detección de lesiones de LNH de alto grado, pero su sensibilidad es pobre para lesiones linfomatosas del LNH de grado intermedio o bajo. El método gammagráfico mediante Ga-67 es muy sensible en el linfoma histiocitario (89%) y en el linfoma de Burkitt (85%), pero es menos sensible en los de celularidad mixta y en los pobremente diferenciados (70%), y poco sensible en los linfomas linfocíticos bien diferenciados (59%).

Sin embargo, la terminología de los linfomas ha cambiado, enfatizándose el origen de células B ó T del tejido linfomatoso, por lo que se requieren nuevos estudios para reevaluar la sensibilidad del método gammagráfico, de acuerdo a estos cambios en la clasificación. No obstante, puesto que el metodo gammagráfico mediante Ga-67 es menos sensible que la tomografía axial computarizada (CT) para detectar masas tumorales linfomatosas, se acepta que el rol principal del Ga-67 sería en la determinación de la presencia de tumor linfomatoso viable después de la terapia.

TUMOR LINFOMATOSO ACTIVO O VIABLE DESPUÉS DEL TRATAMIENTO: VALOR DEL GA-67.

La inhabilidad de obtener una remisión completa en los linfomas malignos está asociada con la supervivencia del paciente. La radiografía standard de tórax o la CT no distinguen confiablemente entre las masas residuales post-terapéuticas del tumor linfomatoso o la fibrosis post-tratamiento, es decir no identifican la remisión parcial de la remisión completa del linfoma. Un problema común en el manejo de pacientes es la identificación de posible masa tumoral residual mediastinal o abdominal, después de la radioterapia o la quimioterapia, sin otra evidencia de enfermedad activa, lo que es particularmente común en

pacientes con masas tumorales previamente tratadas, pero que no representarían tumor residual, sino necrosis o fibrosis post-terapéutica. En estos casos solamente la extracción de la supuesta masa tumoral podría ofrecer una prueba definitiva de su verdadera naturaleza, lo que es usualmente imposible e impracticable. Por otra parte, en estos casos, la biopsia o la aspiración con aguja está asociada a severos errores en la toma de muestra.

La gammagrafía mediante Ga-67 puede resolver este dilema diagnóstico, siendo virtualmente un indicador de la viabilidad o actividad tumoral de una masa residual post-terapéutica, y como resultado se ha convertido en un procedimiento significativo en el manejo evolutivo de pacientes con linfomas malignos. Una gammagrafía pre-terapéutica sería necesaria para evidenciar la capacidad captante al Ga-67 del tumor, y los sitios topográficos envueltos en la enfermedad. La gammagrafía mediante Ga-67 que resulte positiva para zonas captantes, en el período post-terapéutico, es altamente consistente con actividad tumoral linfomatosa residual, mientras que la gammagrafía negativa significaría una completa respuesta a la terapia. Por todo ello, el mayor interés actualmente en el empleo de la gammagrafía mediante Ga-67 descansa en este proceder como una herramienta valiosa para predecir tempranamente el fallo del tratamiento inicial de la enfermedad, especialmente en la localización mediastinal (11,25,26,27,28,29,30). La gammagrafía mediante Ga-67 se interpreta mejor cuando se asocia a los hallazgos al CT, obteniéndose resultados mas precisos en esta doble evaluación.

LA GAMMAGRAFÍA CON TALIO-201 Y 99MTC-SESTAMIBI EN LOS LINFOMAS.

La entrada del Talio-201 (Tl-201) en el tejido tumoral está asociado al sistema ATPasa de la membrana celular, el que mantiene un alto gradiente intracelular/extracelular de potasio, así como del Tl-201. El Tl-201 muestra gran afinidad para los LNH de bajo grado, en contraste con el Ga-67, que es mas adecuado para el diagnóstico en LNH de grado intermedio o alto, por lo que el primero resultaría útil en el seguimiento post-terapéutico de los LNH de bajo grado.

El 99mTc-sestamibi ha sido largamente usado en estudios de miocardio, así como reportado como útil en gammagrafías en casos de tumores tiroideos, mamarios, paratiroides, entre otros. La acumulación de este radiofármaco en el tejido tumoral se ha reportado asociada a la densidad mitocondrial de las células tumorales. La disponibilidad mas fácil de este compuesto, y su menor costo relativo al Tl-201 y al propio Ga-67, lo hace una alternativa muy sugerente en el estudio de pacientes con linfomas malignos. No obstante, la alta concentración hepato-biliar del radiofármaco constituye un problema en la evaluación de masas tumorales intrabdominales. (Fig. No. 3)

MATERIAL CLÍNICO ESTUDIADO.

Se estudiaron 28 pacientes portadores de linfoma maligno, atendidos en SOLCA de Guayaquil en el período 1996-1999. Dieciocho pacientes eran masculinos mientras los 10 restantes pertenecían al sexo femenino. La edad de los 28 casos es presentada en la Tabla No. 9, observándose la clara tendencia bimodal de la frecuencia,

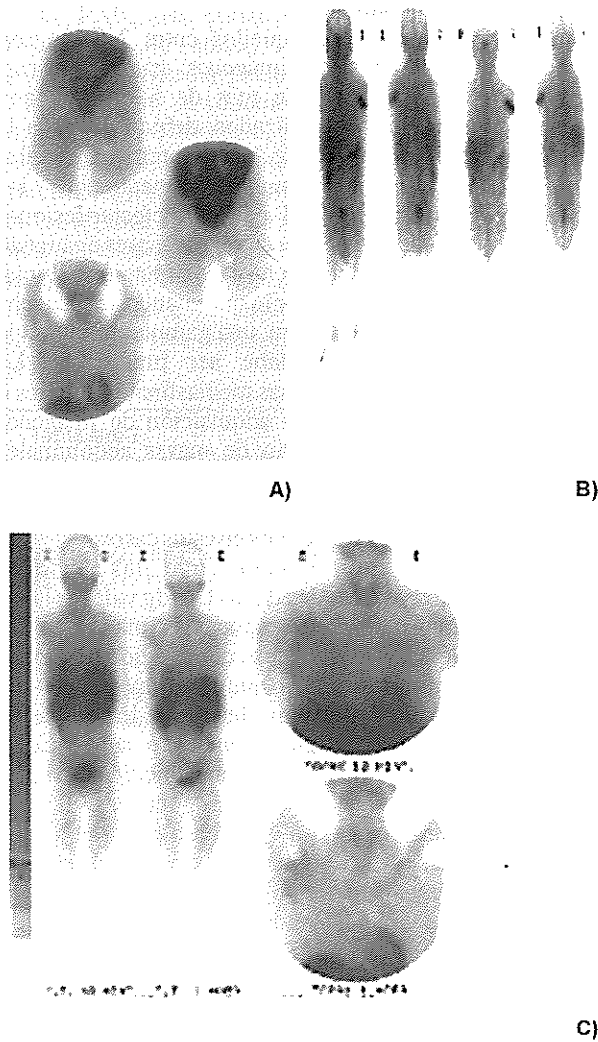


Fig. 3.: A) Gammagrafía de pelvis y tórax con 99mTc-sestamibi, revelando la presencia de ganglio linfomatoso en región inguinal izquierda, mientras en cuello y tórax no se aprecian zonas captantes. B) Gammagrafía corporal mediante Ga-67, mostrando masa ganglionar linfomatosa activa en axila izquierda. C) Gammagrafía corporal total y sectorial mediante 99mTc-sestamibi, mostrando zona linfomatosa difusa en axila derecha.

Tabla No. 9 Grupo de 28 pacientes con Linfoma Maligno. Edad del grupo.	
Grupo Etáreo	No de Casos
< 20 años	8
20 - 30 años	3
31 - 40 años	7
41 - 50 años	4
51 - 60 años	3
61 - 70 años	2
> 70 años	1
TOTAL	28

gammagrafía planar, pero aquellos entre 2-5 cm son usualmente apreciados en imágenes gammagráficas, mientras que los tumores de mas de 5 cm son con frecuencia pobremente visualizados, debido quizás a la necrosis tumoral. Por otra parte, los tumores superficiales son mejor apreciados gammagráficamente que los profundos. El uso del SPECT permite detectar lesiones pequeñas y profundas. La detección de tumores en hígado y bazo es complicada por el hecho de la captación habitual del Ga-67 en estos órganos, por lo que cuando se sospecha una lesión hepática linfomatosa, una gammagrafía previa mediante 99mTc-coloide debe ser practicada. La detección de masas linfomatosas mediastinales, hiliares o paratraqueales mejora con la adquisición de imágenes oblicuas anteriores. El estudio de masas abdominales también puede ser oscurecido por el hecho de la eliminación intestinal del Ga-67, por lo que se emplea habitualmente enemas y laxativos en estos casos.

Se ha reportado ampliamente que las lesiones linfoganglionares y viscerales de los L-Hdg y de los LNH de alto o mediano grado puede captar en forma evidente el Ga-67 (Fig. No.2), presentándose como evidentes zonas captantes en la gammagrafía, lo que constituye un método muy sensible para detectar lesiones linfomatosas mediastinales, linfoganglios profundos o superficiales infiltrados por el linfoma, y en menor medida, lesiones intra-abdominales y linfoganglios para-aórticos. El valor de la gammagrafía con Ga-67 descansa en su potencial para detectar lesiones linfomatosas ocultas al examen mediante CT, y para distinguir entre lesiones fibrosas post-terapéuticas y lesiones viables tumorales activas.

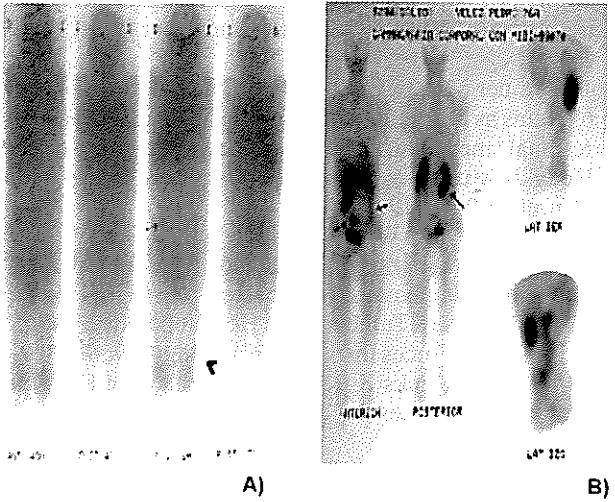


Fig. 2.: A) Gammagrafía corporal mediante Ga-67 en paciente con linfoma mostrando zona captante sospechosa de linfoganglios linfomatosos en hemiabdomen derecho. B) Gammagrafía corporal total mediante 99mTc-sestamibi denotando la acumulación fisiológica del radiofármaco en abdomen, que impide una sensibilidad apropiada para la detección de lesiones linfomatosas abdominales.

El verdadero valor en la práctica clínica de la gammagrafía mediante Ga-67 puede haber estado oscurecido en el pasado debido a dificultades técnicas de este proceder (22), incluyendo las características técnicas

de la cámara gamma usada, el tiempo óptimo de la toma de las imágenes, así como la dosis de Ga-67 empleada. Los reportes publicados sobre la sensibilidad de la detección de lesiones de L-Hdg mediante gammagrafía con Ga-67, probablemente subestiman esta sensibilidad, por diferentes razones: a) bajas dosis de Ga-67, de menos de 5 mCi, y b) cámara gamma de tecnología atrasada, produciendo imágenes de baja calidad. A pesar de ello, recientes reportes señalan una sensibilidad alta de alrededor de 90%, para la detección de lesiones linfomatosas mediante gammagrafía con Ga-67 (23,24). Las lesiones de L-Hdg del tipo de esclerosis nodular, celularidad mixta y de depleción linfocitaria son detectados con muy alta sensibilidad, mientras las lesiones L-Hdg con predominio linfocitario tienen una menor sensibilidad, que no obstante es de 79% (Tabla No. 8).

Tabla No. 8 Detección del L-Hdg mediante Ga-67, de acuerdo a la clasificación de Rye.			
Grupo Histológico	Incidencia (%)	Pronóstico	Sensibilidad (%) del Ga-67
Predominio linfocitario	2-10	Excelente	79
Esclerosis nodular	40-80	Muy bueno	~ 90
Celularidad mixta	20-40	Bueno	~ 90
Depleción linfocitaria	2-15	Pobre	~ 90

La gammagrafía mediante Ga-67 ha presentado también muy buena sensibilidad para la detección de lesiones de LNH de alto grado, pero su sensibilidad es pobre para lesiones linfomatosas del LNH de grado intermedio o bajo. El método gammagráfico mediante Ga-67 es muy sensible en el linfoma histiocitario (89%) y en el linfoma de Burkitt (85%), pero es menos sensible en los de celularidad mixta y en los pobremente diferenciados (70%), y poco sensible en los linfomas linfocíticos bien diferenciados (59%).

Sin embargo, la terminología de los linfomas ha cambiado, enfatizándose el origen de células B ó T del tejido linfomatoso, por lo que se requieren nuevos estudios para reevaluar la sensibilidad del método gammagráfico, de acuerdo a estos cambios en la clasificación. No obstante, puesto que el metodo gammagráfico mediante Ga-67 es menos sensible que la tomografía axial computarizada (CT) para detectar masas tumorales linfomatosas, se acepta que el rol principal del Ga-67 sería en la determinación de la presencia de tumor linfomatoso viable después de la terapia.

TUMOR LINFOMATOSO ACTIVO O VIABLE DESPUÉS DEL TRATAMIENTO: VALOR DEL GA-67.

La inhabilidad de obtener una remisión completa en los linfomas malignos está asociada con la supervivencia del paciente. La radiografía standard de tórax o la CT no distinguen confiablemente entre las masas residuales post-terapéuticas del tumor linfomatoso o la fibrosis post-tratamiento, es decir no identifican la remisión parcial de la remisión completa del linfoma. Un problema común en el manejo de pacientes es la identificación de posible masa tumoral residual mediastinal o abdominal, después de la radioterapia o la quimioterapia, sin otra evidencia de enfermedad activa, lo que es particularmente común en



otros 6 pacientes solamente algunas de las masas detectadas mostraban captación del radiofármaco. En un paciente ninguna de las masas detectadas presentó captación del radiotrazador, mientras en uno se presentó una real discrepancia entre los hallazgos clínicos y gammagráficos. En otros dos casos con LNH estudiados en el período post-tratamiento, no se encontraron zonas captantes en ausencia de actividad tumoral linfomatosa detectable clínicamente. En 4 casos de LNH estudiados en el período pre-terapéutico se encontró concordancia entre las zonas captantes al gammagrama y las masas detectadas clínica o radiológicamente. Para el total de 19 pacientes con LNH, estudiados mediante gammagrafía, se encontraron 55 masas detectadas clínicamente o mediante estudio radiológico, de las cuales 49 fueron identificadas mediante gammagrafía, para una sensibilidad de 89.0%, mientras 3 zonas positivas a la gammagrafía no se correspondían con masas detectadas clínicamente. En este último caso no se puede establecer la especificidad, pues la confirmación ulterior de masa clínicamente solo pudo ser establecida en uno de las tres lesiones.

En 8 de los 9 casos con linfoma de Hodgkin estudiados se realizó la gammagrafía para comprobar la remanencia residual de actividad tumoral después del tratamiento. En cuatro de estos pacientes la gammagrafía no mostró zonas captantes en pacientes sin actividad linfomatosa detectable clínicamente, mientras en otro paciente algunas de las masas detectadas captaban el radiofármaco. Muy interesante fue el hecho de que se encontrara discrepancia entre los hallazgos gammagráficos y clínicos en 3 de estos 8 pacientes. En otro caso con L-Hdg el estudio gammagráfico se realizó en el período pre-terapéutico, encontrándose también discrepancias entre la clínica y la gammagrafía. Por otra parte, en los 9 pacientes con L-Hdg estudiados se encontraron 25 masas clínicamente detectadas, en 23 de las cuales se determinó captación gammagráfica del radiofármaco, para una sensibilidad de 92.0%. Al igual que en el grupo con LNH, fue difícil establecer la especificidad del método, ya que de 5 lesiones gammagráficas, solamente se confirmaron ulteriormente dos de ellas clínicamente.

En los 4 pacientes en que se realizó simultáneamente estudios gammagráficos mediante Galio-67 y 99mTc-sestamibi, se encontraron similares resultados en las imágenes gammagráficas, siendo de mas definición las gammagrafías obtenidas mediante sestamibi, por lo que se podría sugerir el uso alternativo del 99mTc-sestamibi en lugar del Galio-67 en estos casos.

CONCLUSIONES.

La gammagrafía con Galio-67 o con 99mTc-sestamibi son fáciles de realizar, técnicamente sencillas de realizar e interpretar, siendo la sensibilidad alta para la identificación de masas residuales tumorales post-tratamiento. Especialmente en el control evolutivo post-terapéutico en casos con LNH o L-Hdg, la gammagrafía de todo el cuerpo mediante cualquiera de ambos radiofármacos, resulta importante para la identificación de masas tumorales residuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carbone PP, Kaplan HS, Mushoff K et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 31:1860, 1971.

2. Leibenhaut MH, Hoppe RT, Efron B et al. Prognostic indicators of laparotomy findings in clinical stages I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. J Clin Oncol 7:81, 1989.

3. Hoppe RT, Coleman CN, Cox RS et al. The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: The Stanford experience. Blood 59:455, 1982.

4. Hoppe RT. The management of bulky mediastinal Hodgkin's disease. Hematology/Oncology Clinics of North America 3:265, 1989.

5. Leslie NT, Mauch PM, Hellman S. Stage IA to IIB supradiaphragmatic Hodgkin's disease. Long term survival and relapse frequency. Cancer 55:2072, 1985.

6. Willett CG, Linggood RM, Meyer J et al. Results of treatment of stage IA and IIA Hodgkin's disease. Cancer 59:1107, 1987.

7. Prosnitz LR, Curtis AM, Knowlton AH et al. Supradiaphragmatic Hodgkin's disease: significance of large mediastinal masses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:809, 1980.

8. Herman TS, Hoppe RT, Donaldson SS et al. Late relapse among patients treated for Hodgkin's disease. Ann Intern Med 102:292, 1985.

9. Jochelson M, Mauch P, Balikian J et al. The significance of the residual mediastinal mass in treated Hodgkin's disease. J Clin Oncol 3:637, 1985.

10. Thomas F, Cosset JM, Cherel P et al. Thoracic CT-scanning follow-up of residual mediastinal masses after treatment of Hodgkin's disease. Radiother Oncol 11:119, 1988.

11. Weiner MA, Leventhal BG, Cantor A et al. Gallium-67 scans as adjunct to CT scans for the assessment of a residual mediastinal mass in pediatric patients with Hodgkin's disease: a Pediatric Oncology Group Study. Cancer 68:2478, 1991.

12. Goffinet DR, Warnke R, Dunnick NR et al. Clinical and surgical (laparotomy) evaluation of patients with non-Hodgkin's lymphomas. Cancer Treat Rep 61:981, 1977.

13. Rappaport H. Tumors of the Hematopoietic System. In Atlas Armed Forces Institute of Pathology, 1966.

14. Jones SE, Fuks Z, Kaplan HS et al. Non-Hodgkin's lymphomas. V. Results of radiotherapy. Cancer 32:682, 1973.

15. Ersboll J, Schultz HB, Hougaard P et al. Comparison of the working formulation of non-Hodgkin's lymphoma with the Rappaport, Kiel, and Lukes and Collins classifications. Cancer 55:2442, 1985.

16. NCI Non-Hodgkin's classification project writing committee: Classification of Non-Hodgkin's lymphomas: Reproducibility of major classification systems. Cancer 55:91, 1985.

17. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute-sponsored study Oswaldo Freire classification Oswaldo Freire non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description Oswaldo Freire a working formulation for

Tabla No. 3
Características Clínicas del Linfoma de Hodgkin
Resultados de 915 pacientes en la Univ. Stanford. (2)

Características	Pacientes (%)	Laparotomía (+)(%)
Sexo:		
Masculino	56.7	33.5
Femenino	43.3	20.7
Síntomas:		
Tipo A (*)	91.9	25.8
Tipo B (**)	8.1	32.7
Histología (***):		
PL, EN	84.0	25.2
CM	16.0	45.3
Estadio Clínico I: n=134		
Cuello, derecho	32.0	18.6
Cuello, izquierdo	45.5	24.5
Mediastino	8.9	0.0
Axilas	13.4	22.2
Estadio Clínico:		
I	14.9	19.7
II	85.0	29.4

Notas:
(*): Síntomas tipo A: linfadenopatías sin síntomas
(**): Síntomas tipo B: fiebres, sudoración nocturna, pérdida de peso
(***): PL: predominio linfocitario; EN: esclerosis nodular; CM: celularidad mixta

Tabla No. 4
Tipos histológicos vs Características Clínicas en Linfoma de Hodgkin
Reporte de 1745 casos en la Univ. de Stanford (3)

	PL	EN	CM	DL
No. casos	87(5)	1348(77)	295(17)	15(1)
Edad:				
Rango	4-65	2-82	4-81	11-65
Índice M/F	5.2:1	1.1:1	4.4:1	2.0:1
Estadio:				
I (%)	43	6	14	--
II (%)	38	51	27	13
III (%)	18	31	45	33
IV (%)	1	12	15	53
Síntomas B (%)	2	32	30	60
Supervivencia (%)				
5 años	95	88	81	65
10 años	80	79	69	27
15 años	70	72	54	25
Libre de Enfermedad (%)				
5 años	90	72	74	40
10 años	82	69	68	27
15 años	79	69	65	13

Notas:
PL:Predominio linfocitario
EN:Esclerosis nodular
CM: Celularidad mixta
DL:Depleción linfocitaria

presencia de masa tumoral (bulk), especialmente en mediastino, y la extensión de la enfermedad. Los pacientes con masas mediastinales por L-Hdg son difíciles de categorizar usando los criterios de Ann Harbor, teniendo una pobre evolución cuando son tratados por una sola modalidad terapéutica, siendo frecuente en ellos el desarrollo de recurrencias y complicaciones, por lo que se requiere en estos casos un manejo

individualizado de cada paciente (4). En la Tabla No. 5 se presentan los resultados de cuatro instituciones de USA en el manejo de masas mediastinales por L-Hdg (3, 5,6,7); se aprecia que casi la mitad de los casos con L-Hdg con masas mediastinales presentaron recidivas locales de la enfermedad o fallecieron antes de los 10 años de evolución.

Tabla No. 5
Resultados del tratamiento en L-Hdg con grandes masas mediastinales.

		10 años libre Enfermedad	Supervivencia a 10 años	
	(n)Irradiación	Combinado	Irradiación	Combinado
Stanford Univ.(3)	41 45%	81%	84%	74%
Harvard Joint Center (5)	54 49%	83%	83%	82%
Massachusetts Gen. Hosp.(6)	35 45%	100%	96%	100%
Yale Hospital (7)	24 55%		90%	

El control evolutivo de pacientes con L-Hdg debe hacerse periódicamente, tomando en cuenta que un 13% de los pacientes con remisión total, pueden desarrollar recidivas del linfoma posteriormente (8). El control evolutivo clínico debe incluir el examen físico metódico del paciente, estudio hematológico, radiografías simples de tórax y abdomen, y opcionalmente gammagrafía mediante Ga-67, debiéndose disponer de gammagrafía de base pre-tratamiento del caso.

Un problema especial en el control evolutivo clínico de estos casos, lo constituye la interpretación de masas residuales mediastinales detectadas en la radiografía simple o la tomografía computarizada (TC) (9,10). En estos casos la comparación de las gammagrafías con Ga-67, antes y después del tratamiento, son de mucha ayuda, presentando alta sensibilidad el método gammagráfico para diferenciar remanente tumoral viable de proceso fibroso cicatricial post-terapia (11). Estos casos deben ser seguidos clínicamente mientras permanezca la duda sobre la masa mediastinal, y aún después del tratamiento de la recidiva.

LINFOMA NO-HODGKIN.

El LNH constituye un grupo complejo de enfermedades, que debe ser diferenciado de la enfermedad de Hodgkin. Este último casi siempre comienza en grupos linfoganglionares, diseminándose en forma axial, mientras que el LNH puede comenzar en grupos ganglionares o en tejido extra-linfático y puede diseminarse en forma axial o centrífuga (12). El LNH tiende a presentarse en adultos viejos, con promedio de edad de 50 años, siendo la relación masculino/femenino de 1.7:1, reportándose un incremento en la tasa de incidencia en los últimos años.

Puesto que el principal componente celular del LNH son los linfocitos, este tipo de tumor puede desarrollarse en cualquier área de agregados linfoides tales como la médula ósea, regiones de ganglios linfáticos o el bazo, el anillo de Waldeyer, o el tractus gastro-intestinal, así como en otros sitios donde circulan las células linfoides. La clasificación por estadios del LNH se hace siguiendo el sistema de Ann Harbor, si bien en esta enfermedad tal



III CURSO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA Y II DE COLPOSCOPIA

DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN Y SERVICIO DE GINECOLOGÍA
INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL
"DR. JUAN TANCA MARENGO"
SOLCA - SEDE NACIONAL - GUAYAQUIL

DEL 4 AL 15 DE SEPTIEMBRE DEL 2000

AUDITORIUM GUILLERMO AROSEMENA CORONEL

TEMAS:

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL
CANCER DE CÉRVIX
CANCER DE ENDOMETRIO
CANCER DE OVARIO
CANCER DE VULVA

TALLERES DE COLPOSCOPIA CON DEMOSTRACIONES Y PROCEDIMIENTOS

PROFESORES INVITADOS DEL HOSPITAL "DR. JUAN TANCA MARENGO" SOLCA,
DEL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO Y HOSPITAL CLÍNICA MIGUEL H. ALCÍVAR.

VALOR DE LA INSCRIPCIÓN

MEDICOS ESPECIALISTAS USD 12
MEDICOS GENERALES USD 10
RESIDENTES Y OBSTETRICES USD 8

INFORMES

HOSPITAL DE SOLCA (GUAYAQUIL)
TELEFONO: 288-088 EXT. 401-136
SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

DIRECTOR: "DR. JAIME SÁNCHEZ SABANDO"

COORDINADORES: DR. ROMMEL RAMÍREZ M.
DR. NERY RIVADENEIRA
DR. SALVADOR ENCALADA O.

Tratamiento de la Leucemia Linfoide Aguda de la Infancia.

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Dr. Alejandro González Otero
Prof. Eva Guerchicoff Svarch
Prof. Bertha Vergara Domínguez
Dra. Mirtha Campos Díaz
Dr. Sergio Machin García
Y el grupo de Estudio y tratamiento de Hemopatías Malignas en Cuba (G.E.T.H.M.A.C.)*

ABSTRACTO

Se presentan los resultados del tratamiento de la leucemia linfoide aguda de la infancia durante 20 años, con siete esquemas terapéuticos diferentes del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM) del que Cuba forma parte desde 1973. Para realizar el análisis se agruparon los pacientes en tres períodos: 1- desde 1973 - 1982 (264 niños), 2- desde 1982 - 1987 (176 enfermos) y 3 desde 1987 hasta 1994 con 188 niños. Además se clasificaron en diferentes grupos pronósticos, de acuerdo con la edad y el número de leucocitos en el momento del diagnóstico: Grupo bueno entre 2 y 8 años y menos de $10 \times 10^9/L$ leucocitos (198); de alto riesgo todos los niños con más de $50 \times 10^9/L$ leucocitos independientemente de la edad (110), e intermedio el resto (317). La sobrevida libre de eventos global fue del 48% a los 60 meses y en los diferentes períodos de tratamiento fue del 38% en el primero; 55% en el segundo y 64% en el tercero. La sobrevida global fue del 53%. Al analizarla por los diferentes períodos también aumento significativamente; 43% en el primero, 60% en el segundo y 70% en el tercero. En el análisis de la sobrevida de eventos y la sobrevida global según los grupos pronósticos se observaron diferencias significativas entre éstos. No han tenido ningún tipo de recaída el 52% de los pacientes.

Palabra Clave: Leucemia Linfoide Aguda

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoide aguda (LLA) se caracteriza por una proliferación incontrolada de células linfoides inmaduras. Es la forma más frecuente de cáncer en el niño y la segunda causa de muerte en este período de la vida en los países desarrollados y también en Cuba. Su incidencia es de alrededor de 3 por 100.000 habitantes, pero es algo mayor en la población de menos de 15 años.

*Correspondencia y Separatas:
Dr. Alejandro González Otero
Instituto de Hematología e Inmunología.
Ciudad de la Habana, CUBA
Tel (537) 578268 Fax (537) 338979
E-mail: ihidir@hemato.sld.cu*

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA. Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

ABSTRACT

The results of twenty years of treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in Cuba are shown. Cuba is part of the Grupo latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM) since 1973 and the children were treated with seven different protocols. For analysis purposes the patients were grouped in three periods: 1- since 1973 to 1982 (264 children), 2- since 1982 to 1987 (176 patients), and 3- since 1987 to 1994 (188 patients). Patients were also classified in prognostic groups according to age and leukocyte count at diagnosis: 198 patients with ages between 2 and 8 years old and less than $10 \times 10^9/L$ leukocytes were considered of "good prognosis", with more than $50 \times 10^9/L$ were classified as "high risk" (110 patients), the rest of "intermediate prognosis" (317 children). Overall event-free survival was 48% at months, and for the different periods it was 38% in the first, 55% in the second and 64% in the third one. Overall survival was 53% at 60 months. In the different periods it was 43% in the first, 60% in the second and 70% in the third one. The analysis of event-free survival in the different prognostic groups also show statistical differences among them. Fifty two percent of the children remain in their first complete remission without any kind of relapse.

Key Word: Acute Leukemia

El diagnóstico de la LLA se ha hecho más complejo y exacto con el transcurso de los años. Hace poco más de una década se basaba en la citomorfología y la citoquímica. En la actualidad se pueden utilizar una gran variedad de técnicas para realizar una clasificación más exacta.

Desde 1976 se aplica la clasificación morfológica del Grupo franco Americano Británico (FAB) que identifica tres tipos de LLA (1). La variedad L1 es la más frecuente. Con el empleo de los anticuerpos monoclonales se han perfeccionado los métodos inmunológicos y se ha podido establecer el fenotipo de la célula leucémica. Se han descrito por lo menos 9 variedades. La más frecuente en la infancia es la B inmadura (2). Existe también un grupo que expresa sólo los antígenos linfoides sino también los mieloides (3,4). Las técnicas de biología molecular tienen



una alta sensibilidad para el diagnóstico diferencial de las diferentes variedades y sobre todo después de la incorporación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de enfermedad mínima residual (5) cuando el paciente esté en remisión.

Los estudios enzimáticos, sobre todo la determinación de la desoxinucleotidiltransferasa terminal (tdt) son útiles para el diagnóstico diferencial (6).

El cariotipo con técnicas de banda ha identificado diferentes alteraciones cromosómicas y la asociación con la técnica de la citometría de flujo complementa el estudio y permite conocer el contenido de ácido desoxirribonucleico (ADN) de la célula. La asociación de estos métodos con la biología molecular permite el estudio conjunto de la cinética del ciclo celular, de los marcadores inmunológicos y de la expresión de los oncogenes (7).

La duración de la vida en los pacientes con LLA antes del advenimiento de la quimioterapia era de 2-3 meses. En la década de los 60, la duración de la remisión completa (RC) era de 1 año y la sobrevida global (SV) no llegaba a los 2 años. A finales de los años 70 y en los 80, el 40-50% se mantenía en remisión completa por más de 5 años. En la actualidad es posible obtener alrededor de 70% de remisiones completas a los 5 años (8,9) y puede aumentar el número de pacientes curados con la aplicación de las distintas técnicas de trasplante (10).

Existen muchos esquemas de tratamiento en el momento actual. La mayor parte de ellos consta de varias fases: inducción, intensificación o consolidación, profilaxis de la leucemia meníngea y mantenimiento o continuación. El éxito del tratamiento depende de realizar un diagnóstico exacto, emplear la combinación de citostáticos más efectiva, prevenir la infiltración leucémica del sistema nervioso central (SNC) por los métodos más eficaces y menos tóxicos y continuar el tratamiento por un período lo suficientemente largo para que disminuyan al mínimo las recaídas y al mismo tiempo hacer que la toxicidad a corto y a largo plazo sea la menor posible (7,9,11-13). Las diferentes fases son interdependientes y contribuyen en su conjunto al resultado final.

El tratamiento de sostén es muy importante sobre todo la disponibilidad de hemoderivados y antibióticos.

A pesar de los éxitos obtenidos con la quimioterapia se mantiene un número importante de niños que no curan. Existen numerosos factores clínicos y biológicos presentes al inicio de la enfermedad que influyen en el resultado del tratamiento. La leucocitosis inicial es el factor adverso más importante aunque también la edad (<1 año, > 10 años), el sexo (el femenino evoluciona mejor), la raza (la raza negra, tiene peor evolución), la gran visceromegalia y la infiltración inicial del SNC. También la evolución depende del fenotipo inmunológico y de las alteraciones cromosómicas presentes al diagnóstico (4-6). Con estos datos iniciales se han diseñado diferentes grupos pronósticos con el objetivo de tratar de forma más intensa a los enfermos de alto riesgo.

La aplicación sistemática y controlada de los protocolos terapéuticos es muy importante así como el empleo en un número grande de enfermos en el menor tiempo posible.

Por esta razón se han creado grupos cooperativos que reúnan la experiencia de muchas instituciones al mismo tiempo. Cuba forma parte del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM) desde su constitución en 1973 y en 1987 se creó el GETHMAC (Grupo de Estudio y Tratamiento de Hemopatías Malignas en Cuba), en el que participan 9 centros asistenciales del país.

El objetivo de este trabajo es exponer los resultados obtenidos en 629 niños con LLA en los últimos 20 años.

PACIENTES Y MÉTODOS

En el período comprendido entre febrero 1973 - diciembre 1994 se trataron 629 niños con 15 años de edad o menos: 48 menores de 2 años, 161 mayores de 8 años y los 420 restantes comprendidos entre esas edades, 340 eran de sexo masculino (54,1%) y 289 femenino (45,9%).

El diagnóstico se realizó por el examen citológico de sangre periférica y médula ósea con la coloración de May Grunwald Giemsa. La coloración de peroxidasa fue negativa en todos los pacientes.

La clasificación morfológica FAB (1) se realizó en 440 pacientes. El fenotipo inmunológico de la célula leucémica se realizó en 165 pacientes (16%), en 60 se hizo el reordenamiento de los genes de la inmunoglobulinas y del receptor T(14) y en 96 el cariotipo. El tratamiento se efectuó con diferentes esquemas de GLATHEM, 7 en total, que de acuerdo a su intensidad, se agruparon en tres períodos para el análisis de los resultados. Los detalles de cada uno de los esquemas se exponen a continuación.

Protocolo 10-LLA-72

Se inició en octubre de 1972 y se cerró en diciembre de 1975. Ingresaron 58 niños. La inducción se realizó con prednisona (P) y vincristina (VCR), la intensificación en un grupo de enfermos con ciclofosfamida (CFM), arabinósido de citosina (Ara-C) y la profilaxis de la leucemia del SNC con radioterapia en cráneo (24 Gy) y metotrexate (MTX) intratecal (IT). El mantenimiento se llevó a cabo con 6 mercaptopurina (6 MP) diaria y el MTX bisemanal en un grupo y 6 MP y MTX semanal en otro.

Las reinducciones se hicieron en todos los pacientes con VCR y P cada 3 meses. Un grupo de niños recibió MTX IT trimestral. A partir de octubre de 1975, todos los niños que estaban en remisión completa continua se dividieron al azar en dos grupos: uno que recibió levamisol y otro en que no se empleo este inmunoestimulante (15,16).

Protocolo 1-LLA-76

Se inició en enero de 1976 y se cerró en diciembre de 1978.

Un total de 83 niños se incluyó en el estudio. La inducción se llevó a cabo con P y VCR en niños con <20 x 10⁹/L leucocitos y con VCR, P y daunomicina (DNM) en los pacientes con >20 x 10⁹/L. Una consolidación con CFM y Ara - C se utilizó en todos los enfermos. La prevención de la leucemia del SNC se realizó con MTX y dexametasona (DMT) IT. En el mantenimiento se administró 6-MP diaria y MTX bisemanal, reinducciones con VCR y P mensuales durante seis meses y luego cada tres meses en un grupo y esta combinación alternando con CFM y Ara-C en el otro grupo. Todos los niños recibieron MTX y DMT IT trimestral luego obtenida la RC se

dividieron los pacientes en dos grupos, en uno se administró levamisol y en el otro no se utilizó este medicamento (17).

Protocolo 1-LLA-79

Se inició en enero de 1979 y se concluyó en diciembre de 1983. En este protocolo se trataron 113 pacientes. La inducción consistió en P, VCR y DNM. Se realizó profilaxis de leucemia del SNC con MTX y DMT IT. El mantenimiento se llevó a cabo con 6-MP y MTX dos veces a la semana, reinducción con VCR y P mensuales el primer trimestre y luego trimestral y MTX y DMT IT cada tres meses. Una vez obtenida la RC se dividieron los pacientes en dos grupos, en uno se utilizó levamisol diario y en otro dos días consecutivos a la semana (18).

Protocolo 2-LLA-82

Se inició en febrero de 1982 y concluyó en diciembre de 1983. Se realizó como un protocolo "piloto" basado en los estudios del grupo alemán BFM para determinar la posibilidad de realizar protocolos intensivos en Latinoamérica. En este estudio ingresaron 40 pacientes. En la inducción se utilizó P, VCR, DNM y L-Asparaginasa (L-Asa) durante 4 semanas más. La profilaxis de la leucemia meníngea se efectuó con MTX y DMT IT por 6 dosis, luego cada 3 meses durante un mantenimiento que se efectuó con 6 MP diarios y MTX semanal. A los 3 meses de mantenimiento se inició una fase de consolidación de 6 semanas con DMT, VCR, adriamicina (ADM) y L-Asa seguida por CFM Ara-C y 6 MP y posteriormente continuó el mantenimiento (19).

Protocolo 1-LLA-84

Se inició en enero de 1984 y se cerró en junio de 1987. Ingresaron 131 niños que recibieron un esquema muy parecido al anterior. Se utilizó L-Asa intramuscular en lugar de EV 3 veces por semana 9 dosis en total en la inducción la CFM se disminuyó en los pacientes de buen pronóstico (20). Salvo estas diferencias el resto del tratamiento fue similar al del esquema precedente.

Protocolo 7-LLA-87

Se comenzó en junio de 1987 y en nuestro medio no se ha cerrado aún. Las etapas de inducción e intensificación fueron similares al protocolo anterior al igual que la profilaxis de la leucemia meníngea. En este esquema se incorporó la administración de dosis altas de MTXEV con rescate folínico. En los restantes se realizó reinducción o reintensificación previo al mantenimiento como en los esquemas anteriores. Durante la fase de mantenimiento se realizó tratamiento intratecal y reinducciones con VCR y P cada 3 meses. La duración total del protocolo fué de 24 meses (21).

Protocolo 1-LLA-90

Comenzó en enero de 1990 y aún está vigente. En los pacientes de riesgo bajo y estándar es similar al anterior, aunque se emplea el MTX EV con rescate folínico a mayor dosis. En la etapa de mantenimiento no se realiza tratamiento IT ni refuerzos. En los pacientes de alto riesgo se utilizan bloques con dosis elevadas de citostáticos por 9 ocasiones después de la etapa de inducción y se pasa a un mantenimiento similar a los otros grupos. En total 188 pacientes han recibido este protocolo y el 7-LLA-87.

Para poder efectuar el análisis estadístico se agruparon los pacientes en 3 períodos: 1) o de tratamiento "clásico" que

incluyó los protocolos 10-LLA-72, 1-LLA-76 y 1-LLA-79; 2) en el que se incluyeron los protocolos de tipo BFM, 2-LLA-82 y 1-LLA-84 ; y 3) que comprendió los 2 últimos protocolos de tipo BFM, pero con administración de MTX EV.

Se utilizaron los siguientes criterios:

- Remisión completa (RC) fue: paciente asintomático sin recaída extramedular, menos de 5% de blastos en la médula ósea, más de 1x10⁹/L leucocitos, más de 100x10⁹/L plaquetas y más de 100 g/L de hemoglobina.
 - Remisión parcial: de 5 a 25% de blastos en la médula ósea.
 - No remisión: más de 25% de blastos en la médula al terminar el tratamiento de inducción.
 - Recaída medular o hematológica: más de 5% de blastos en médula ósea después de obtenida la remisión.
 - Recaída extramedular: infiltración leucémica del SNC, testículo u otro sitio con médula en remisión.
 - Duración de la remisión completa: período que transcurre entre la obtención de la remisión completa y la recaída o al momento de la evaluación.
 - Sobrevida libre de eventos: (SLE): desde el día 1 del tratamiento hasta la recaída, muerte o el momento de la evaluación.
 - Sobrevida global (SV): desde el momento del diagnóstico hasta el fallecimiento o el momento en que se realiza el estudio.
- El análisis estadístico se realizó por los métodos de Kaplan - Mier y Cox - Mantel. El nivel de significación fue de 0,05. El período de evaluación fue de 60 meses.

RESULTADOS

En el momento del diagnóstico 40 niños (6,4%) presentaron adenopatías mediastínicas y 22 (3,4%) tenían infiltración inicial del SNC. El 15,6% de los pacientes (97 niños) tenían más de 50x10⁹/L leucocitos. Se clasificaron 198 de buen riesgo, 110 de riesgo alto y el resto de riesgo intermedio (317 pacientes).

La clasificación FAB se efectuó en 444 enfermos, 386 (86,4%) tenían el tipo L1 57 (12,4%) el tipo L2 y sólo 3 (0,7%) la variedad L3.

El estudio del fenotipo inmunológico se comenzó a realizar en 1980 y aún en la actualidad no se ha extendido a todos los centros participantes. Se obtuvieron resultados en 165 pacientes que se muestran en la Tabla 1.

TABLA#1 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DEL FENOTIPO INMUNOLÓGICO

VARIANTE	No. PACIENTES	%
B	18	10,9
PRE-B	8	4,8
COMUN	45	27,3
PRE-T	1	0,6
T	24	14,5
NO T NO B	69	41,8
TOTAL	165	100

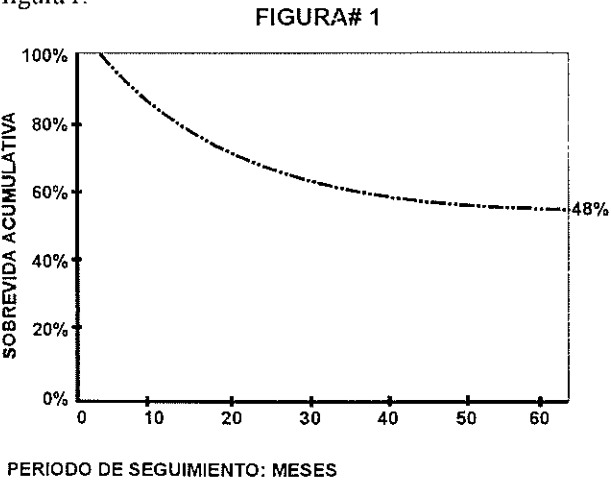
El estudio citogenético se hizo en 96 niños. Fue normal en 53,19 tenían hiperdiploidia de 59-90 cromosomas, en 7 la hiperdiploidia fue de 47-49, en 6 hubo hipodiploidia y en el resto se encontraron translocaciones específicas. En 60 enfermos se estudió el reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas (Igs) y del receptor T. Las cadenas pesadas de Igs estuvieron reordenadas en el 75% de los pacientes, 11% reordenaron el receptor βT y en el resto no hubo ningún tipo de reordenamiento. En el primer periodo fueron tratados 264 niños (42%), en el segundo 176 (28%) y en el tercero 188 pacientes (30,7%). Los resultados del tratamiento de inducción se observan en la Tabla 2. No hubo diferencias significativas entre los diferentes periodos. Alrededor del 3% de los niños no obtuvieron remisión al finalizar la etapa y el resto murió por otras complicaciones sin completar el tratamiento.

TABLA 2.- RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

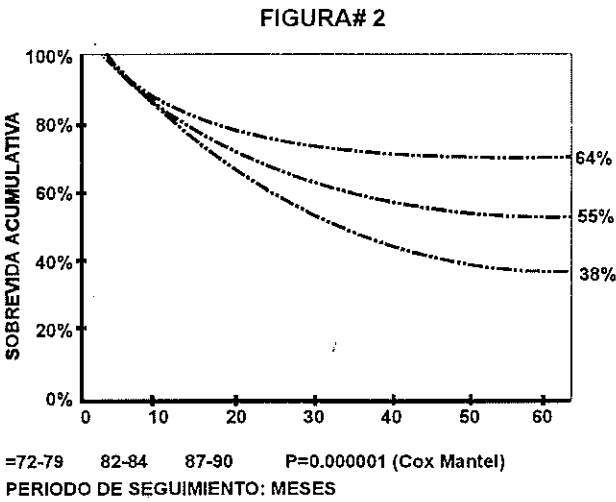
RESULTADOS	PERIODOS					
	1		2		3	
	No. PAC	%	No. PAC	%	No. PAC	%
REMISION COMPLETA	254	95,8	151	92,1	181	92,8
REMISION PARCIAL	1	0,3	0	0	1	0,5
NO REMISION	7	2,7	5	3,0	6	3,1
MUERTE EN INDUCCION	3	1,2	8	4,9	7	3,6
TOTAL	264	100	164	100	195	100

PAC= pacientes

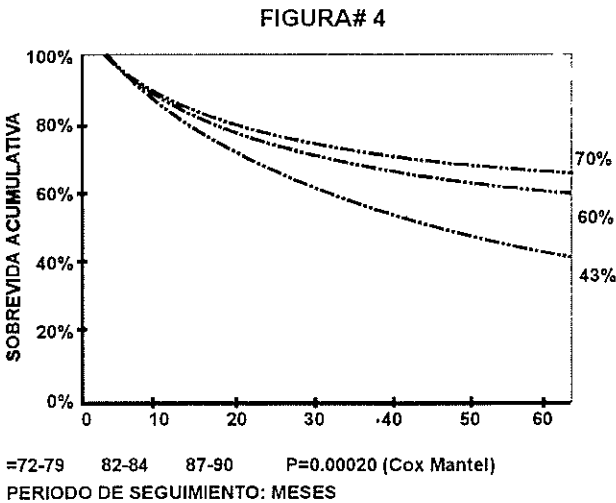
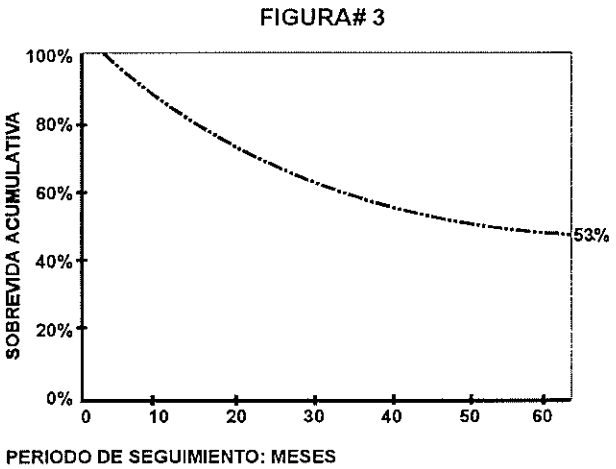
La SLE de todo el grupo fue del 48% y se observa en la figura 1.



Cuando este dato se analiza en los diferentes periodos de tratamiento (figura 2) se comprobó un aumento significativo entre el primer periodo (38%) y los dos restantes (55% en el segundo y en el 64% en el tercero).

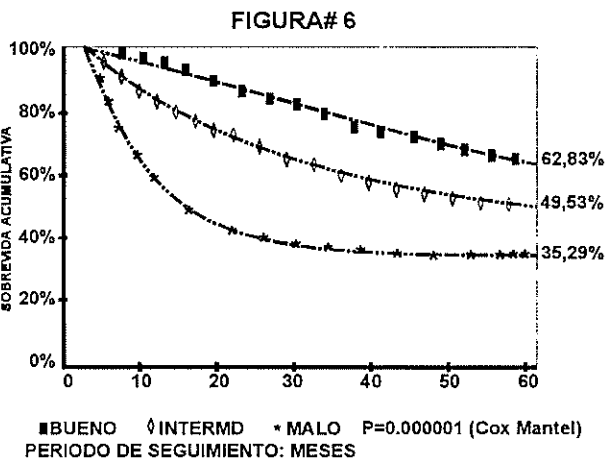
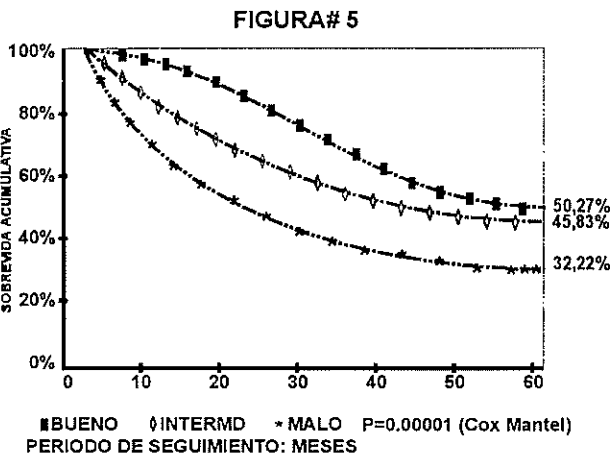


La SV global de todo el grupo se muestra en la figura 3 (53%). Al analizarla en los diferentes periodos hubo diferencias significativas y aumento desde 43,1% con los tratamientos clásicos al 70% con dosis altas de MTX (figura 4).



Al comparar la SLE de acuerdo a los grupos pronósticos se encontraron también diferencias significativas como se expone en la figura 5. La significación estadística se hace

aún más marcada en la SV global de acuerdo con los grupos pronósticos como puede verse en la figura 6.



No han tenido ningún tipo de recaída de la enfermedad 310 niños (52%). Al considerar la SLE en los diferentes periodos se aprecia que con los tratamientos "clásicos" sólo el 40% (94 pacientes) se mantuvieron en RC, este porcentaje aumentó al 65,2% (88 enfermos) en el segundo periodo y se elevó al 73,1% (128 niños) en el tercero. En la tabla 3 se muestran los sitios de recaída. En forma inversa a la RC se observa la disminución de las recaídas hematológicas y meníngicas. En otras localizaciones se incluyeron recaídas ováricas (3 niñas), iridociclitis leucémicas (2 pacientes) y renal (1 enfermo). La recaída hematológica continuó siendo la recaída más frecuente de la Lla.

TABLA 3.- SITIOS DE RECAÍDA

SITIOS DE RECAÍDA	No. PACIENTES	%
NO RECAÍDA	310	52,6
MÉDULA ÓSEA	161	27,3
SISTEMA NERVIOSO (SNC)	68	11,5
TESTÍCULO	28	4,8
MÉDULA + SNC	11	1,9
MÉDULA + TESTÍCULOS	5	0,8
OTROS	6	1
TOTAL	589	100

DISCUSIÓN

El primer periodo de tratamiento en el que se utilizaron esquemas convencionales se exploró el empleo de dos drogas en la inducción (P, VCR) versus tres (P, VCR, DNM) y la aplicación en el mantenimiento de 6 MP diaria y MTX semanal versus 6 MP y MTX administrados una vez a la semana. Se investigó también la eficacia de una consolidación no intensiva en diferentes momentos con diversa duración y secuencia, después de obtenida la RC. Aunque estos esquemas se evaluaron con anterioridad los pacientes atendidos en Cuba (22, 23), no fue posible analizar la diferencia entre los distintos subgrupos por el pequeño número de pacientes en cada uno de ellos. En el total de los enfermos del GLATHEM no se encontraron datos que sugirieran la superioridad de ninguna de las variables estudiadas (16-19, 24). Otros autores han obtenido resultados similares. El número de citostáticos que se utilice no determina variaciones en el porcentaje de RC, pero a mayor número de medicamentos existe una mayor destrucción de células malignas, que influye en la SV (25).

La intensificación, tal como se utilizó en el periodo 1, no parece haber tenido efecto sobre la prolongación de la supervivencia aunque existen pocos trabajos en los que se evalúe aisladamente esta fase del tratamiento (15). Nuestro grupo fue uno de los primeros que en 1976 sustituyó la radioterapia craneal mas MTX IT, por el MTX IT sólo, como profilaxis de la leucemia meníngea, ya que por ese entonces se comenzaban a observar efectos neuropsicológicos adversos que luego fueron ampliamente confirmados (26). Las secuelas neuropsicológicas fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron radioterapia craneal o tenían menos de 3 años en el momento del diagnóstico. En los resultados globales del GLATHEM se demostró que la incidencia de leucemia meníngea fue mayor cuando no se empleó cobaltoterapia profiláctica pero no se afectó la SV y las recaídas hematológicas fueron menos frecuentes (11). En la presente investigación, con los esquemas clásicos, se logró una SV a los 5 años del 40%, lo que coincide con los resultados obtenidos de pacientes del GLATHEM (17, 18). Para disminuir más rápidamente la carga tumoral, prevenir la emergencia de clones resistentes y aumentar así el número de curaciones, se introdujeron nuevos métodos de intensificación en diferentes esquemas, uno de los cuales fue el del grupo BFM, cuya estrategia consistió en utilizar casi todas las drogas útiles en la LLa en las primeras ocho semanas después del diagnóstico (9, 27).

Nuestros resultados con los esquemas de tipo BFM (periodo 2) fueron muy superiores a los del periodo anterior y semejantes a los del grupo total (20, 21). La introducción por el grupo BFM y otros grupos del MTX en dosis elevadas con rescate con ácido folínico tenía como objetivo primordial disminuir las recaídas extramedulares (SNC y testículo sobre todas). Nuestros resultados demuestran una disminución en las recaídas meníngicas y hematológicas, aunque la testicular no varió significativamente. Otro aspecto importante en el tercer periodo es el establecimiento de un tratamiento diferenciado de



acuerdo con algunos de los factores de riesgo más importantes (edad y número de leucocitos) para evitar sobretratar a los pacientes que pueden evolucionar bien con una terapéutica menos agresiva.

No se conoce el tiempo óptimo de duración del tratamiento, pero hay algunas evidencias de que debe ser algo más largo en los niños pues el sexo es el único factor pronóstico que no pierde su relevancia después de los dos años de evolución (28).

En este trabajo no fue posible realizar correlaciones entre los resultados de los marcadores inmunológicos, citogenéticos y moleculares con los parámetros clínicos y de laboratorio. La dificultad mayor se debió a que sólo un pequeño número de pacientes tenían todos los elementos para el análisis y por otra parte, como puede observarse con el fenotipo inmunológico en una etapa inicial la clasificación se realiza como B no T cuando no expresaban Igs de superficie o roseta espontánea y estos resultados no están de acuerdo con los métodos de clasificación más modernos (2). Cada día se avanza más en el conocimiento de la biología de la LLA y es importante la aplicación de todas las técnicas posibles para poder no sólo clasificar el tipo de leucemias, sino efectuar el mejor tratamiento para cada paciente.

Los resultados del presente estudio muestran que un alto porcentaje de los niños con LLA en nuestro país se curan. Estos logros son similares a los obtenidos en países desarrollados pero muy superiores a los alcanzados por la inmensa mayoría de las naciones en vías de desarrollo. Los tratamientos actuales de la LLA son complejos y muy costosos, por lo que no puede llevarse a cabo en la mayor parte de los países. Nuestro trabajo es un exponente de los que puede obtenerse con un buen sistema de salud y un sistema social justo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. The morphologic classification of acute lymphoblastic leukaemia, concordance among observers and clinical correlations. *Brit J Haematol* 1981; 47:553-61.
2. Foon KA, Todd RF III. Immunological classification of acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 1996; 68: 1-31
3. Ludwig WD, Raghavachar A, Thiel E. Immunophenotypic classification of acute lymphoblastic leukaemia. *Bailliere Clin Haematol* 1994; 7:235-61.
4. Van Der Berg H. Acute lymphoblastic leukaemia in children. *Cancer J* 1995; 8:114-8
5. Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukaemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood* 1995; 85: 416-34.
6. Pui CH. Childhood leukaemias. *N Engl J Med* 1995; 332: 1618-30.
7. Schoch C, Rieder H, Freund M, Hoelzer D, Riehm H, Fonatsch C. Twenty-three cases of acute lymphoblastic leukaemia with translocation t(4; 11) (q21; q23): The implications of additional chromosomal aberrations. *Ann Hematol* 1995; 70:195-201.

8. Bleyer WA. Acute lymphoblastic leukaemia in children: advances and prospects. *Cancer* 1990; 689-95.
9. Reiter A, Scharappe M, Ludwig WD, Lampert F, Harbott J, Henze G et al. Favorable outcome of B cell acute lymphoblastic leukaemia in childhood: A report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992; 247108.
10. Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, melon G, Messina C, polchi P et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten years experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995; 352-8.
11. Sackman-Muriel F, Svarch E, Pavlovsky S, Epinger-Helft M, Cohen R, Dibar R et al. Comparison of central nervous system prophylaxis with cranial irradiation and intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 1983; 241-50.
12. Miller DR, Miller LP. Acute lymphoblastic leukaemia in children: An update of clinical, biological and therapeutic aspects. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990; 10: 131-64.
13. Pui CH, Crist WM. High risk acute lymphoblastic leukaemia in children: prognostic factors and management. *Blood Rev* 1987; 1: 25-33.
14. Souther EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 1975; 98: 503-10.
15. Sackman-Muriel F, Svarch E, Epinger-Helft M, Pavlovsky S, Vergara B, Dibar R et al. Evaluation programs in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer* 1978; 42: 1730-40.
16. Svarch E, Sackman-Muriel F, González A, Jimenez E, Vergara B, Pavlovsky S, et al. Evolución a largo plazo del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) protocolo 10-LLA-72. *Sangre* 1982; 27: 368-76.
17. Sackman-Muriel F, Svarch E, Pavlovsky S, Garay G, Jimenez E, Aversa L et al. Alternating pulses of vincristine-prednisone with cytarabine-cyclophosphamide versus vincristine-prednisone in the maintenance of acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treat Rep* 1994; 68:582-6.
18. Jimenez E, Sackman-Muriel F, Garay G, Dibar R, Svarch E, Pavlovsky S, et al. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en niños. *Rev. Med Hosp Nac niños Costa Rica* 1985; 20: 175-88
19. Aversa L, Garay G, Jimenez E, Svarch E, Sackman-Muriel F, Dibar R et al. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a modified "BFM" pilot protocol. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987; 6: 156.
20. Aversa L, Richard L, Santarelli MT, Svarch E, Garay G, Cohen R et al. Results of an intensive regime in children with acute lymphoblastic leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7: 193.
21. Santarelli MT, Sackman-Muriel F, Svarch E, Aversa L, Garay G, Dibar R et al. Preliminary results A phase III regime for newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Proc ASCO* 1991; 805: 237.
22. Svarch E, Vergara B, González A, Lagarde M, Méndez

- J. Tratamiento de la leucemia linfoblástica en el niño. *Bol Hosp Inf México* 1980; 37: 707-12.
23. Svarch E, González A, Vergara B, Alert J, Manchín S, García O et al. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en el niño. *Sangre* 1993; 38: 25-30.
24. Garay, Aversa L, Svarch E, Sackman-Muriel F, Dibar R, Jiménez E, Progresos en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. *Sangre* 1989; 34: 136-43.
25. Hitchcock-Bryan S, Gelber R, Cassady JR. The impact of induction with anthracyclines in long term free survival in childhood acute lymphoblastic. *Med Ped Oncol* 1986; 14: 211-5.
26. Ochs J, Mulhern R, Fairclough D. Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate. A prospective trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 145-51.
27. Riehm HJ, Gardner H, Henze J, Schelling F, Lampert F, Reiter A et al. The Berlin Childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study 1970-1976. *Amer J Pediatr Oncol* 1980; 2: 299-306.
28. Sather HN. Statistical evaluation of prognostic in ALL and treatment results. *Med Ped Oncol* 1986; 14: 158-65.

ANEXOS

Investigadores y centros participantes en el G.E.T.H.M.A.C.:

Dr. Alejandro Glez (1), Dra. Eva G. Svarch (1), Dra. Bertha Vergara (2), Dra. Mirtha Campos (3), Dr. Sergio Machín (1), Dra. Raquel Fdez (4), Dra. Andrea Menéndez (1), Dr. Esteban Márquez (5), Dra. Ileana Nordet (1), Dra. Ofelia Crombet (1), Dr. Jorge Méndez (6), Dra. Olga García (7), Dra. Tania García (1), Dra. Valia Pavón (1), Dra. María Josefa Plá (8), Dra. María del Carmen Roque (9).

CENTROS PARTICIPANTES:

1. Instituto de Hematología e Inmunología La Habana
2. Hospital Pediátrico "José L. Miranda". Sta Clara
3. Hospital Pediátrico "Pepe Portilla". Pinar del Río
4. Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". La Habana
5. Hospital Pediátrico de Centro Habana. La Habana
6. Hospital Pediátrico "Pedro Borrás". La Habana
7. Hospital Pediátrico "William Soler". La Habana
8. Hospital Pediátrico "Eduardo Agramonte Piña". Camaguey.
9. Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera". La Habana

Del Editor:

AUTORES Y AUTORÍA

La paternidad literaria da el crédito y ratifica la responsabilidad total del trabajo realizado y publicado. Significa haber trabajado lo suficiente en la concepción, elaboración del trabajo, análisis de la información y en la escritura del manuscrito. Todas las personas designadas como autores deben calificar para obtener la paternidad literaria. La jerarquía de la paternidad debe ser una decisión conjunta de los coautores. Cada uno de ellos debe haber participado lo suficiente en el trabajo para adquirir responsabilidad pública de su contenido.

El Crédito de la paternidad literaria debe basarse en las contribuciones para:

- a. la concepción, el diseño y el análisis de los datos,
- b. la elaboración del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual, y
- c. la aprobación final del material a publicarse.

Los tres tipos de contribuciones tienen que cumplirse. Solo la participación en la recaudación de fondos o de datos no justifica la paternidad literaria. La supervisión en general del grupo de investigación tampoco es suficiente. Los Editores pueden solicitar a los autores que describan cada una de las contribuciones proporcionadas, ya que esta información puede ser publicada.

Adaptado de: *JAMA* 1996; 276: 75.



**SOCIEDAD ECUATORIANA DE CIRUGÍA
CAPÍTULO DEL GUAYAS
(Primer curso del Milenio)**

I CURSO BÁSICO DE CIRUGÍA GENERAL

DIRIGIDO A:

**RESIDENTES DE CIRUGÍA DE LOS HOSPITALES
DE GUAYAQUIL.**

**AUSPICIO:
COLEGIO DE MÉDICOS DEL GUAYAS**

**AVAL:
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**

**DURACIÓN:
40 HORAS**

**LUGAR:
AUDITORIUM GUILLERMO AROSEMENA CORONEL
INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL
SOLCA - GUAYAQUIL**

**FECHA:
OCT. 02-20-2000**

**Análisis de la Práctica de Colangio Pancreatografía
Endoscópica (CPRE).**

"Experiencia de tres años en el servicio de Gastroenterología del Hospital de SOLCA."

*Dr. Iván Nieto O. (1)
Dr. Aldo Quingalagua F. (3).
Dr. Francisco Mendoza J. (1)
Dr. Ernesto Paladines P. (1)
Dr. Juan Tanca C. (2)*

*(1) Médico gastroenterólogo
(2) Jefe del Servicio de Gastroenterología.
(3) Médico Post-gradista de Gastroenterología.*

ABSTRACTO

El objetivo del presente trabajo es evaluar la incidencia de complicaciones, la mortalidad que se presentan al realizar la CPRE en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Solca de Guayaquil desde 1997 hasta 1999, se realizaron 102 CPRE.

No se pudo canular la ampolla de Vater en 7 casos debido a tumor en la papila (6 casos) y a presencia de gran divertículo en la segunda porción duodenal (1 caso).

No se presentaron complicaciones inherentes a la premedicación ni al procedimiento endoscópico; como complicaciones inmediatas se reporta dos casos de pancreatitis aguda (2.1%), coincidiendo con la literatura mundial en la que se reporta a la pancreatitis aguda como complicación después de una CPRE hasta en un 3%. No se reportaron complicaciones después de las 24 horas de observación. Tampoco hubo ningún caso de muerte relacionada con la CPRE.

Palabra clave: ERCP

INTRODUCCIÓN

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), consiste en la canulación endoscópica de la ampolla de Vater, conducto de Wirsung y de la vía biliar, y su opacificación con un contraste hidrosoluble que la hace visible a la radiología, introducida por McCune et al. Quienes fueron capaces de canular la papila de Vater por primera vez en 1968 y obtener radiografías de los conductos pancreáticos (1), (2).

La CPRE comporta los mismo riesgos que los demás métodos endoscópicos, entre los que cabe citar las reacciones medicamentosas, los accidentes cardiopulmonares y la perforación (3).

Correspondencia y Separatas:

*Dr. Iván Nieto O.
Servicio de Gastroenterología. ION-SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Cda. Atarazana
Telfs: 288088 - 281042
P.O. Box (09-01) 15028
Guayaquil - Ecuador*

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

The aim of this work is to evaluate the incidence of complications and mortality observed during ERCP at the Service of Gastroenterology in SOLCA Hospital from until 1999 (102 cases).

In 7 patients was not possible to canulate due to a tumor of the papilla (6 cases) and due to the presence of a big duodenal diverticula in one.

We did not have complications due to pre medication or the procedure itself. We have 2 cases (2.1%) of acute pancreatitis in concordance with the world literature that report this complication in 3%. Complications after 24 hours were not reported.

There was not any case of death related to ERCP.

Key Word: ERCP

El nivel de complicaciones referentes a la canulación e inyección del medio de contraste en manos experimentadas es de 1 a 3%, y el nivel de mortalidad de 0.1%. Las mayores complicaciones son pancreatitis, colangitis y sepsis (4).

La pancreatitis suele ocurrir en 2% a 3% de los casos, y suele obedecer a una canulación reiterada del Wirsung; en un 25% a 50% de los casos puede producirse elevación transitoria de la amilasa en suero y orina, pero no suelen tener repercusión clínica. (5). Para evitar esta complicación se debe inyectar el contraste lentamente y evitar el llenado del parénquima (5).

La complicación más temida es la infección de los conductos biliares y/o pancreáticos; se manifiesta algo más tardía, a los 2 a 3 días de la CPRE. Este riesgo disminuye si se administran antibióticos profilácticos y se evita aumentar la presión en los conductos biliares y es posible eliminar casi totalmente el mencionado riesgo si se procura un drenaje eficaz al final del procedimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

En todos los pacientes se realizó el procedimiento bajo sedación mediante el empleo de Midazolam y también se



utilizó Bromuro de hioscina como antiespasmódico. Después del procedimiento los pacientes permanecían en observación durante 24 horas y con anticoterapia profiláctica con Ciprofloxacino 200 mg IV cada 12 horas. El equipo utilizado fue un Duodenoscopio JF-IT30 de marca Olympus, una fuente de luz CLE-10 Olympus. Para la realización de esfinterotomía se empleó un papilotomo KD-22Q-1, para la canulación de la vía biliar un cateter simple PR-9Q-1 y PR-6Q-1, para la extracción de cálculos se empleó un cateter balón B7-2QE y un Basket F6-22Q-1; las tomas de muestras de biopsia se realizó con biopsia fórceps FB-34K-1, todos de marca Olympus.

RESULTADOS

Desde el año 1997 a 1999 en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Solca de Guayaquil; se realizaron un total de 102 CPRE, de los cuales en siete casos no se pudo canular la ampolla de Vater, debido a la presencia de tumores en la segunda porción duodenal (6casos), y a un gran divertículo localizado en la segunda porción duodenal (1 caso). Por lo que en 95 pacientes si se pudo inyectar medio de contraste ya sea en vía biliar, Wirsung o ambos. Todos los pacientes fueron adultos, predominando aquellos que se encontraban entre los 50 y 70 años.

EDAD

31-40 AÑOS	→ 7.40%
41-50 AÑOS	→ 16.00%
51-60 AÑOS	→ 22.20%
61-70 AÑOS	→ 27.10%
> 70 AÑOS	→ 27.10%

Más frecuentes fueron pacientes del sexo femenino (61.7%), que masculino (38.2%).

SEXO

MASC.	→ 38.20%
FEM.	→ 61.70%

Como motivo de solicitud para la CPRE, la mayoría de los pacientes presentaban un cuadro clínico compatible con un síndrome icterico obstructivo en 37 casos, y otros pacientes como estudio previo al examen presentaban ya sea una tomografía o un ecosonograma de abdomen, en los que se reporta dilatación de colédoco y de vías biliares en 25 casos, aumento del tamaño del páncreas con sospecha de neoplasia en 18 casos, coledocolitiasis 15 casos, neoplasia de vesícula 2 casos, sospecha de tumor en hilio hepático 1 caso, sospecha de pancreatitis crónica 4 casos.

MOTIVO DE CPRE

ICTERICIA OBST. → 37 CASOS	CON TC O ECO SE REPORTA:
DILAT. COLEDOCO	→ 25 CASOS
AUMEN. PANCREAS	→ 18 CASOS
COLEDOCOLITIASIS	→ 15 CASOS
NEO VESICULA	→ 2 CASOS
TUMOR EN HILO HEPAT.	→ 1 CASO
SOSP. DE PANCREATITIS CRONIC.	→ 4 CASOS

La valoración subjetiva de la eficacia diagnóstica en una escala de 0 a 100 fue de 100 en todos los casos.

Con relación a los hallazgos endoscópicos, se observaron: úlcera en bulbo duodenal en 2 casos (1.9%), divertículo duodenal en 11 casos (10.7), papila de vater endoscópicamente normal en 92 casos (90.1%), papila de Vater aumentada de tamaño, friable, irregular en ocasiones ulcerada, de aspecto infiltrativo en 10 casos (9.8%), de las cuales se tomó biopsia para estudio anatomopatológico habiéndose reportado como adenocarcinoma moderadamente diferenciado en todos ellos.

Como ya se indicó anteriormente, en siete pacientes no se pudo canular papila de Vater, es así que los hallazgos radiológicos sólo se reportan en 95 pacientes, los mismos que están especificados en el cuadro 4.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

COLEDOCO NORMAL	17.90%
WIRSUNG NORMAL	45.20%
CALCULO EN COLEDOCO	16.80%
DILAT. EN VIA BILIAR	18.90%
TUMOR DE VIAS BILIARES	13.60%
DILAT. EN WIRSUNG	10.50%
TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS	10.50%
PANCREATITIS CRÓNICA	3.10%
PANCREAS DIVISUM	1%
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	5.20%
FISTULA BILIONTÉRICA	9.40%

En dos casos se realizó como procedimiento terapéutico papilotomía sin complicaciones inherentes a la premeditación o al procedimiento endoscópico, no se reportó ninguna. Como complicaciones inmediatas se reportaron dos casos de pancreatitis aguda leve (2.1%), con dolor abdominal y elevación de la amilasa en suero cinco a seis veces el valor normal; uno de ellos con sospecha de tumor

de páncreas y otro paciente con conducto de Wirsung normal, colédoco normal y vía biliar intrahepática compatible con cirrosis biliar primaria.

Estas complicaciones se resolvieron con tratamiento médico para pancreatitis aguda. No se reportaron complicaciones después de las 24 horas del procedimiento. No se reportó ningún caso de muerte relacionada con la CPRE.

DISCUSIÓN

La CPRE comporta los mismos riesgos que los demás métodos endoscópicos, entre los que cabe citar reacciones medicamentosas, los accidentes cardiopulmonares y la perforación, (3) y no llegan en las series estudiadas al 0.1% de las CPRE (6). El cateterismo presenta riesgos específicos de la CPRE como son pancreatitis, colangitis y sepsis. (3).

El nivel de complicaciones en CPRE cae dramáticamente con un operador con experiencia; en manos experimentadas el nivel de complicaciones son de 1 a 3% con un nivel de mortalidad de 0.1%. (2).

El traumatismo papilar es más probable si se utilizan catéteres de punta afilada muy rígidos o metálicos y puede provocar pequeñas hemorragias, depósitos de contraste en el retroperitoneo; todas éstas complicaciones suelen carecer de significación clínica. (6).

La amilasa sérica puede ser anormal en 20% a 30% de los pacientes (pancreatitis química) y no es una regla ordenar niveles de amilasa rutinariamente en éstos procedimientos; pero si el síndrome clínico se desarrolla y los síntomas son compatibles con pancreatitis clínica, se solicitarán niveles de amilasa para correlacionarlos con esos hallazgos (7). Es más fácil que se presente pancreatitis después de inyecciones repetidas de contraste a presión excesiva, usualmente en el transcurso de una exploración difícil del conducto biliar. La incidencia de pancreatitis después de CPRE es aproximadamente del 3% (3). Para prevenir ésta complicación se aconseja nacerar poco la papilla, e inyectar poco contraste en el páncreas y nunca de forma continuada. (6).

La incidencia de pancreatitis aguda en nuestra serie de pacientes sometidos a CPRE fue de 2.1%, lo que se encuentra dentro de los parámetros descritos por la literatura internacional.

La complicación más temida es la infección de los conductos biliares y/o pancreáticos. La infección puede conducir a la muerte, especialmente si se origina en el páncreas. La colangitis se presenta en 0.5% y es consecuencia de un relleno retrógrado sin un adecuado vaciamiento posterior (1); casi siempre aparece en pacientes con obstrucciones biliares malignas, o con problemas de drenaje pancreático, presentándose generalmente a los dos o tres días de la CPRE. (6).

La colangitis se desarrolla con mayor frecuencia si hay estenosis de los conductos o seudoquistes; la presencia de seudoquistes se han considerado una contraindicación para la práctica de una CPRE, por temor a la infección.

El riesgo de la colangitis disminuye si se administran antibióticos profilácticos y se evita aumentar la presión en los conductos biliares(mediante el intercambio de bilis y

contraste). Es posible eliminar así totalmente el mencionado riesgo si se procura un drenaje eficaz al final del procedimiento mediante la extracción endoscópica de cálculos, el drenaje nasobiliar o la colocación de sondas de drenaje biliar percutáneo (3).

En nuestra serie no se reportaron complicaciones de infección de las vías biliares, ni tampoco hubo fallecimientos relacionados con el procedimiento de CPRE.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Zagalsky DH. Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada. En : Pulpeiro A, Waldbaum C. Procedimientos diagnóstico y terapéuticos en gastroenterología. 1994;(21): 169-177.
- 2-Shapiro HA. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). In : Diagnostic and therapeutic procedures.an information resource manual. ASGE. Gastrointest. Endosc. 1992; 13-15.
- 3- Cotton P. Williams CH. Practical Gastrointestinal Endoscopy. Fourthed. 1997; (6): 105-138.
- 4- Bilboa MK, Potter CT, Lee TG, Katton RM. Complication of ERCP: A study of 10,000 cases. Gastroenterology 1976;70:314.
- 5- castellanos F, Sebastián Domingo JJ, MARTINEZ P. Validez de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. En: Díaz Rubio M. Avances en Gastroenterología. Vol 6 1989; 363-84.
- 6-Martin Herrera L, Vázquez-Iglesias JL. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Vol. I. 1992; (10):269-282.
- 7- Siegel J. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. 1992; (2):219.
- 8- Vennes, JA. Techniques of ERCP. In Saunders WB. Gastroenterologic Endoscopy. Philadelphia. 1987.
- 9-Parsons WG, Howell DA. Progress in tissue sampling at ERCP. In Cotton PB, Tytgat GN, Williams CB, eds Annual of gastrointestinal Endoscopy. London:current Science, 1995:9-20.
- 10- Cotton PB. Therapeutic gastrointestinal endoscopy. Problems in proving efficacy. N Engl J Med 1992;326:1626-8
- 11-Sherman S, Leman GA. ERCP and endoscopic.shicterotomy induced pancreatitis. Páncreas 1991;6:350-67.
- 12- Shapiro HA. Endoscopic diagnosis and tretment of biliary tract disease. Surg clin N Aam. 1981;61:843.
- 13- Dutta SK, Cox M, Williams RB, Eisensat TE. Standiford HC: prospective evaluation of risk of bacteriemia and the role of antibiotics in ERCP. J Clin Gastroenterol. 1993; 5:325-329
- 14- McCune WS; Shorb PE, Moscowitz H. Endoscopic canulation of the amppulla of Vater:a preliminary report. Annals of Sugery. 1968;167:752-758.
- 15- Matzen. P. Malchow-Moller A. Lejersstofte J. Endoscopic retrogade cholangiopancreatography in patients with suspected obstructive jaundice. A randomized study. Scand J gastroenterol 1982;17:731-5.

V JORNADAS MÉDICAS DEL INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL 7-13-2000

TEMAS OFICIALES:

CÁNCER GÁSTRICO
CÁNCER COLORECTAL
CÁNCER DE CERVIX
CÁNCER DE MAMA
LEUCEMIAS AGUDAS DEL ADULTO
LINFOMAS NO HODKING

PROFESORES DE:

CUBA
ESPAÑA
PERÚ
U.S.A.

LUGAR:

AUDITORIUM GUILLERMO AROSEMENA
CORONEL

INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL
SOLCA

GUAYAQUIL - ECUADOR

Segundos Primarios en Cáncer Bucofaríngeo.

Instituto Nacional de Oncología, La Habana, Cuba

Dr. José Ramón Díaz Martínez*
Dr. Julio Cesar Santana Garay**
Dr. Ivan Cuevas Veliz***
Dr. Carlos Rodríguez Saldañas*
Dr. Pablo Cruz González***

* Especialista de II grado en Oncología, Cirujano de Cabeza y Cuello
** Doctor en ciencias Médicas
*** Especialista de I grado en Oncología, Cirujano de Cabeza y Cuello

ABSTRACTO

Fueron evaluados los expedientes clínicos de 997 pacientes con diagnóstico de carcinoma bucofaríngeo, atendidos en el Instituto Nacional de Oncología de la Habana, entre los años 1981 y 1990, seleccionándose 50 casos, en los que se diagnosticó un segundo tumor en algún momento de su seguimiento o al realizar el diagnóstico inicial para el presente estudio, lo que representa el 4,91% del total.

El mayor grupo de la casuística, estuvo integrado por pacientes mayores, que tenían edades entre los 51 y 80 años, distribuidos en proporciones muy similares en los tres decenios, 16 casos entre los 61 y 70 años, 14 pacientes con edades entre 51 y 60 años y 12 casos entre los 17 y 80 años. El sexo que predominó fue el masculino con 37 casos. En todos los pacientes seleccionados el diagnóstico fue Carcinoma Epidermoide. En la clasificación clínica TNM, el mayor porcentaje de los pacientes fueron clasificados como T2 NO, 17 pacientes, en 7 pacientes la clasificación correspondió a T3 NO. Las ubicaciones topográficas que mayor frecuencia de segundos primarios tuvieron fueron: lengua 9 pacientes, paladar 8 casos, amígdalas 7 pacientes y pared posterior faríngea con 6 casos.

Las armas terapéuticas, utilizadas con mayor frecuencia fueron, la radioterapia en 20 pacientes, la combinación de radioterapia y monoquimioterapia en 11 casos y la cirugía en 10 pacientes, en el resto de los pacientes se utilizaron tratamientos combinados diversos. Se obtuvo control de la lesión, después de concluido el tratamiento inicial, en 37 pacientes.

La ubicación más frecuentemente diagnosticada de segundo primario fue, pulmón, 5 casos, próstata y lengua con 4 casos cada uno. En el área de cabeza y cuello fue donde mayor número de segundos primarios se diagnosticaron, con un total de 27 tumores; en cuanto al tiempo en que fue realizado el diagnóstico, fueron detectados de forma sincrónica, 12 tumores.

Palabras Claves: Cáncer de la bucofaríngea.
Segundo primarios.

Correspondencia y Separatas:

Dr. José Ramón Díaz Martínez.
Calle 44 No. 2311 apto. 4, Entre 23 y 25 Playa.
Ciudad Habana, C.P. 11300.
Cuba.

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA.
Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

The clinical history of 997 patient with buco faringeal carcinoma were evaluated at the Instituto Nacional de Oncología de la Habana between 1981-1990.

Fifty cases were selected with a second tumor found at any time during follow up or at the initial diagnosis, these represented 4.91% of the total of the sample.

The bigger group was integrated by the older patients between 51 and 80 years old; 16 cases, between 61 and 70 years, 14 patients aged between 51 and 60 years and 12 cases between 71 and 80.

Males predominated in the sample with 37 cases. The histological diagnosis was epidermoid carcinoma in all.

The TNM classification was in the majority T2N0 in 17 patients; T3 N0 in 7 patients.

The anatomical site for the second primary tumors were: tongue 9, palate 8, tonsils 7 and faringeal posterior wall 6 cases.

Therapeutic used was radiotherapy in 20 patients, radiotherapy with monochemotherapy in 11 cases and surgery in 10 patients, in the remaining patients different combined therapy were used.

The most frequent area for the second primary were lung 5 cases, tongue, and prostate 4 cases.

In the head and neck area were found the majority of second primary with 27 tumors. The diagnosis of synchronic tumors was made in 12 cases.

Key words: Bucofaringeal cancer.
Second primary.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la endoscopia y el mejoramiento de los medios diagnósticos en la esfera de los tumores de la cabeza y el cuello, han permitido detectar de forma creciente la existencia de tumores múltiples; por otra parte el desarrollo de los tratamientos combinados, ha permitido elevar los porcentajes de supervivencia, esto da la posibilidad que algunos de estos pacientes, puedan desarrollar un segundo o tercer tumor primario.

Son llamados cánceres múltiples, la coexistencia o la sucesión de dos o más tumores malignos los que deben ser diagnosticados desde el punto de vista histológicos, independientemente el uno del otro, no debiendo ser uno la metástasis del otro.

La incidencia de los cánceres múltiples, según los diferentes autores, varía entre el 0,5 y el 20%.



Los tumores múltiples se clasifican teniendo en cuenta el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de los diferentes tumores: sincrónicos, son aquellos en que la diferencia de tiempo es menor de seis meses; metacrónicos, aquellos en que la diferencia de tiempo del diagnóstico excede de seis meses.

En la esfera de cabeza y cuello, el área de la bucofaringe presenta elevado porcentaje de diagnóstico de lesiones múltiples, algunas de ellas sincrónicas, las cuales pueden ser tratadas de forma independiente, pero simultáneas; este es un campo en el cual se deberá continuar, con el objetivo de mantener el incremento en los porcentajes de supervivencia e intervalo libre de enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron los expedientes clínicos de 997 pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma de la bucofaringe, inscritos en el Instituto Nacional de Oncología de la Habana, entre los años 1981-1990, de los cuales seleccionamos 50, que presentaban diagnóstico de tumores múltiples, se evaluó la edad, la topografía de la lesión, los diferentes tratamientos utilizados y sus resultados y la ubicación de los cánceres múltiples.

RESULTADOS

Se evaluó la edad, Tabla 1, evidenciándose predominio de aquellos pacientes comprendidos entre los 61 y 70 años, con 16 casos, lo que representó el 28% de la muestra analizada, seguido de los grupos etáreos comprendidos entre los 51 y 60 años de 71 a 80 años, en la distribución por sexos, tabla 2, la mayor cantidad de pacientes correspondieron al sexo masculino, con 37 casos.

Al analizar el diagnóstico histológico, tabla 3, todos los casos fueron diagnosticado carcinoma epidermoide; al analizar el grado de diferenciación, 19 casos fueron carcinomas bien diferenciados y 23 carcinomas moderadamente diferenciados.

TABLA 1.- SEGUNDOS PRIMARIOS EN CÁNCER BUCOFARINGEO GRUPOS DE EDADES 1981 - 1990

GRUPO DE EDADES	NÚMEROS DE CASOS
Entre 41 y 50 años.	2
Entre 51 y 60 años.	16
Entre 61 y 70 años.	19
Entre 71 y 80 años.	11
81 y mas.	2
TOTAL	50

TABLA 2.- SEGUNDOS PRIMARIOS EN CÁNCER BUCOFARINGEO SEXO 1981 - 1990

SEXO	NÚMERO DE CASOS
MASCULINO	37
FEMENINO	13
TOTAL	50

TABLA 3.- SEGUNDOS PRIMARIOS EN CÁNCER BUCOFARINGEO CLASIFICACION HISTOLOGICA 1981 - 1990

HISTOLOGIA	NÚMEROS DE CASOS
C.E.B.D.	19
C.E.M.D.	23
C.E.P.D.	8
TOTAL	50

En la clasificación TNM, tabla 4, el mayor grupo de los evaluados fueron incluidos el grupo de los T2NO, 17 pacientes seguido de los clasificados como T3NO y T4NO, con 7 casos en cada grupo.

La ubicación topográfica de la lesión primaria, Tabla 5, observada con mayor frecuencia fue, en 9 pacientes seguidos del paladar en 8 casos en amígdala en 7 casos y pared posterior de la faringe en 6 pacientes.

TABLA 4.- SEGUNDOS PRIMARIOS EN CÁNCER BUCOFARINGEO CLASIFICACION TNM 1981 - 1990

T	N	NO	N1	N2a	N2b	N2c	N3	TOTAL
T1	7	-	-	-	-	-	-	7
T2	17	-	-	-	-	-	-	17
T3	7	6	2	1	-	1	1	7
T4	4	2	-	1	-	1	-	4
TOTAL	35	8	2	2	-	2	1	50

TABLA 5.- SEGUNDOS PRIMARIOS EN CÁNCER BUCOFARINGEO TOPOGRAFIA 1981 - 1990

UBICACION TOPOGRAFICA	NÚMEROS DE CASOS
Labio	5
Lengua	9
Carrillo	4
Paladar	8
Amígdala	7
Pared posterior	6
Suelo de boca	4
Base de lengua	4
Encia	3
Total	50

La radioterapia con Co60, fue la selección terapéutica más empleada, tabla 6, utilizada en 20 pacientes, seguida de la combinación de radioterapia y monoquimioterapia en 11 casos y la cirugía en 9 pacientes El control local fue el resultado obtenido con mayor frecuencia, en nuestra casuística, Tabla 7, al comprobarse desaparición de la lesión primaria en 33 pacientes, al concluir el concluir el tratamiento, 5 pacientes no recibieron tratamiento, por su mal estado general y/o la extensión de la lesión primaria.

TABLA 6.- SEGUNDOS PRIMARIOS EN CÁNCER BUCOFARINGEO TRATAMIENTO INICIAL 1981 - 1990

TRATAMIENTO	NÚMEROS DE CASOS
CIRUGÍA	10
RADIOTERAPIA	20
BRAQUITERAPIA	1
CIRUGÍA + RADIOTERAPIA	1
RADIOTERAPIA + CIRUGÍA	1
RADIOTERAPIA + MONOQUIMIOTERAPIA	11
RADIOTERAPIA + POLIQUIMIOTERAPIA	1
NO TRATAMIENTO	5
TOTAL	50

TABLA 7.- SEGUNDOS PRIMARIOS EN CÁNCER BUCOFARINGEO RESULTADOS DEL TRATAMIENTO 1981 - 1990

SEXO	NÚMEROS DE CASOS
CONTROL	33
PERSISTENCIA	12
NO TRATAMIENTO	5
TOTAL	50

La ubicación del segundo primario, Tabla 8, fue variada, siendo las principales localizaciones: pulmón en 5 pacientes, siguiéndole en frecuencia próstata, lengua y labio, con 4 casos cada uno. El diagnóstico del segundo primario se realizó en 12 pacientes sincrónicamente con el tumor primario. En 2 pacientes se diagnosticaron terceros primarios, los que se localizaron en pulmón y ala nasal.

TABLA 8.- SEGUNDOS PRIMARIOS EN CÁNCER BUCOFARINGEO UBICACION DEL SEGUNDO PRIMARIO 1981 - 1990

UBICACIÓN	NÚMEROS DE CASOS
PRÓSTATA	4
VESÍCULA	1
SUPRARRENAL	1
CUELLO UTERINO	1
LARINGE	3
CARRILLO	3
MAMA	2
ESÓFAGO	2
LABIO INFERIOR	4
PALADAR BLANDO	3
LENGUA	4
UVULA	1
SUELO DE BOCA	2
PULMÓN	5
SENO MAXILAR	1
TIROIDES	1
RIÑÓN	1
VEJIGA	3
ESTOMAGO	2
HIPOFARINGE	1
ENCIA	1
BASE DE LENGUA	2
RECTO	1
FOSA NASAL	1
TOTAL	49

DISCUSIÓN

En nuestro estudio de cáncer de lengua (1), en la distribución de la casuística por edades, se apreció predominio de aquellos pacientes mayores de 60 años ligeramente superior en edad a nuestros pacientes, en que predominaron los grupos etáreos por encima de los 51 años; pero muy similar al grupo de pacientes de Akine (2).

Henick (3), realizó un estudio retrospectivo multi-institucional, en los que incluyó 75 pacientes, a los cuales se les realizó Vaciamiento Supraomohioideo, encontrando como localización topográfica más frecuente el suelo de boca, con 38 pacientes, seguida del paladar con 8 casos.

Wang (4), utilizó como tratamiento inicial la radioterapia, con cono intraoral, en 196 pacientes con clasificados como T1 - T2; en nuestro estudio la radioterapia fue la selección terapéutica utilizada con mayor frecuencia, como tratamiento único, en 20 pacientes y en combinación con monoquimioterapia en 11 casos.

Kowwalsky (5), en su estudio de carcinoma glótico y transglótico laríngeo, evaluó 221 pacientes, en los cuales diagnóstico 16 segundos primarios, para el 7.2%, superior al 4.91% de nuestra casuística en la ubicación del segundo primario, al igual que nosotros, el pulmón fue el órgano más afectado. En un estudio del Instituto Gustave Roussy de París, las localizaciones más frecuentes fueron pulmón y esófago, lo cual coincide con nuestros resultados.



CONCLUSIONES

*Es importante un exhaustivo examen ante todo paciente de un cáncer de cabeza y cuello, en la búsqueda de tumores sincrónicos.
*El adecuado seguimiento y examen de los pacientes controlados de un tumor primario de cabeza y cuello, permitirá un temprano diagnóstico de tumores múltiples y su adecuado tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1- Díaz Martínez José R, Ariosa Arguelles Juan Carlos: Carcinoma de lengua. Estudio de 10 años. Oncología 1999; 9(2): 135-37.
2-Akine Yasuyuki, Tokita Nobuhiko, Ogino Takashi et al. Stage I-II carcinoma Of the anterior two-thirds of the tongue treated with different modalities: A retrospective analysis of 244

patients. Radiotherapy and Oncology 1991; 21: 24-28.
3- Herick David H, Silver Carl E, Heller Keith S, Shaha Ashok R, Har El Gady, Wolk David. Supraomohyoid neck dissection as a staging procedure for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. Head & Neck 1995; 17: 119-123.

4- Wang C C, Kelly John, August M, Doroff Bruce. Early carcinoma of the oral cavity. A conservative approach with radiation therapy. J Oral Maxillofacial Surg 1995; 53: 687-690.
5- Kowalsky Luiz P, Batista Marcos, Santos Carlos R, Scoopel Adilson, Salcajollí Joao V, Torloni Humberto: Prognostic Factors in T3, NO - 1 Glottis and Transglottic Carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 77-82.

Del Editor

INVITACIÓN A MANUSCRITOS

La revista “ONCOLOGÍA” está dirigida a médicos afines al manejo de pacientes oncológicos.
Se invita a los médicos a enviar artículos originales e inéditos que presenten conocimiento nuevo y relevante en el área de la Oncología. El editor estará gustoso de conversar con autores potenciales sobre tópicos o artículos a ser enviados para su publicación. Los manuscritos se aceptan en español (con abstracto en inglés) o en inglés. Las instrucciones para el autor aparecen en el número de diciembre de cada año o pueden ser solicitadas por escrito al Editor.

Dirija la correspondencia a:
Editor, Revista “ONCOLOGÍA”
Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” ION-SOLCA
Av. Pedro Menéndez Gilbert (Junto a la Ciudadela Atarazana)
Apt. Postal 5255 /ó 3623
Guayaquil, Ecuador

Teléfonos: 288-088 Fax: (593-4) 293-366 / 287-151

Cáncer de Mama Etapa II

Estudio en el Hospital Provincial Docente de Oncología María Curie. La Habana, Cuba.

Dr. Pablo Cruz Gonzalez*
Dr. José Ramón Díaz **
Dr. Ivan Cuevas Veliz *
Dr. Ivan Cuevas Pérez **
Dr. Luis Ferbeyre Binelfa *

*Especialista I grado en Oncología.
** Especialista II grado en Oncología.

ABSTRACTO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, con el objeto de conocer el comportamiento del tratamiento combinado de cirugía y radioterapia, en las pacientes del Hospital Oncológico MARIA CURIE, de Camagüey, estando la muestra constituida por 68 pacientes con cáncer de mama, en estadio II postquirúrgico diagnosticadas y tratadas en el decenio 1980-1989; en su mayoría de edades por encima de los 40 años, con predominio de aquellas mujeres entre los 40 y 59 años. La localización anatómica reportada con mayor frecuencia fue el C.S.E. En 36 pacientes la clasificación T2N0M0 fue reportada como la más frecuente con 31 casos, seguida del T2N1M0. En los tipos histológicos predominó el CDI(NE) con 53 casos y el Carcinoma Coloide con 7 mujeres. Las metástasis diagnosticadas más frecuentemente fueron en hueso y pulmón con 15 y 14 casos respectivamente. Los mejores índices de sobrevida, se obtuvieron en pacientes con axila negativa, reportándose en nuestro estudio una sobrevida global a 5 años del 84.85% y un intervalo libre de enfermedades de 78.79% en el mismo periodo.

Palabras claves: Carcinoma de mama.
Tratamiento quirúrgico.
Resultados

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la glándula mamaria constituye una de las neoplasias más frecuentes en el mundo, alcanzando la tercera posición entre los diagnósticos de cáncer en países desarrollados y la quinta en las regiones en vías de desarrollo. Es la neoplasia más común y más temida en la población femenina a nivel mundial, ocupando en las últimas décadas y en la actualidad el primer lugar en incidencia y mortalidad en este sexo, atribuyéndosele

Correspondencia y Separatas:

Dr. Pablo Cruz Gonzalez
Hospital provincial Docente de Oncología María Curie
Calle 21 #652 altos entre A y B
Vedado, Ciudad Habana, Cuba. C.P. 10400

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA. Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

A multivariate study in order to see the behavior of combined Surgical and radiotherapeutic treatment in the oncologic hospital “María Curie” of Camagüey. The sample was constituted of 68 patients with mamary cancer, stage II postsurgical treated from 1980-1989, aged above 40 years, and predominantly between 40 and 59 years old.

The more frequent anatomical area was, S:E:Q: in 36 patients; the most frequent staging classification was T2N0M0 in 31 cases and the second most frequent was T2N1M0. The histological type most frequent was DC (NE) with 53 cases and colloid Im7.

The most frequent metastasis went to bones and lung with 15 and 14 cases respectively.

The best survival was obtained in negative axilla patients with 84.85% at 5 years and free disease interval of 78.79% in the same period.

Key Words Breast Carcinoma. Surgical treatment Results

una connotación especial no solo por las implicaciones de carácter psicológico que representa esta órgano para la vida sexual y social en la mujer, sino también por el sufrimiento y la aflicción que causa. (1;2;3;4;5;6). En Cuba el cáncer de mama es un problema de salud pública que merece atención prioritaria tanto en diagnóstico como en su tratamiento. Cada año se diagnostican alrededor de 1847 casos nuevos para una tasa 34.21 por 100000 mujeres, lo que le sitúa como la localización más frecuente en el sexo femenino. Es también la primera causa de muerte por cáncer con 1039 defunciones en 1996 para una tasa cruda de 19.22 por 100000 mujeres. En Camagüey, el cáncer de mama presentó una incidencia de 135 pacientes en 1996 para una tasa de 32.14 por 100000 mujeres, por debajo de la incidencia en Cuba en igual periodo, también la tasa de fallecidos fue menor con 70 muertos en el año 1996 para



una tasa de 16.88 por 100000 mujeres. (7;8). La importancia de esta patología ha determinado una intensa actividad científica, surgieron nuevas posibilidades de control, debido fundamentalmente a una mayor divulgación entre la población femenina, el aumento de la eficacia general del sistema de salud y la introducción de métodos auxiliares de diagnóstico. (9). En la historia del tratamiento de los tumores no existen controversias similares a las observadas y a pesar de los empeños realizados en busca de una mayor uniformidad todavía no se ha logrado un consenso estándar. (10).1 La cirugía ha sido la primera arma usada contra el cáncer de la mama, su privilegio consagrado ha permitido que ocupe el máximo lugar e inicio para todo tratamiento, la biopsia quirúrgica y la mastectomía de cualquier tipo son caminos a recorrer en todos los tratamientos posibles. El desarrollo de la radioterapia ofreció la posibilidad de tratar las áreas de drenaje linfático que la cirugía no incluía o lo hacía en forma insuficiente para disminuir la incidencia de recaídas locales observadas. (10;12). El descubrimiento de los estrógenos en la década del 70 ha permitido el conocimiento de la hormonodependencia tumoral y de ello se ha derivado una doble aplicación: el aprovechamiento de su innegable valor pronóstico y por otra parte, la adecuada elección del tratamiento hormonal tanto en etapas curativas (hormonoterapia adyuvante), como en las paliativas. (9). La necesidad de asociar un tratamiento adyuvante a la cirugía en el cáncer de mamas localizado, viene impuesta por el elevado número de fracasos terapéuticos que se presentan en forma de recurrencias locales/sistemáticas con frecuencia creciente a medida que el tumor contiene uno o más factores pronósticos adversos. Es opinión generalizada que el cáncer de mama cuando se diagnostica ya ha diseminado tomar medidas terapéuticas sistemáticas que coadyuven el tratamiento quirúrgico y radiante. Se estima que una parte de los pacientes que se consideran operables presentan evidencia de diseminación en el momento de la cirugía. Si a este número se añaden las pacientes que presentan compromisos los ganglios axilares, se pueden calcular que cerca de dos tercios de las pacientes afectadas por el cáncer mamario van a desarrollar la enfermedad diseminada en algún momento de su vida. La concepción fisiopatológica de una diseminación tumoral temprana de tipo biológica y funcional más que anatómica condujo en la segunda mitad de este siglo a la introducción de dos cambios terapéuticos que mejoraron la calidad de vida, el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida de las pacientes: la cirugía y los tratamientos adyuvantes sistémicos. Estos últimos responden a la finalidad de tratar a las micrometastasis presentes en el momento del diagnóstico de la enfermedad locorregional, pero no demostrable con los métodos diagnóstico actuales, y disminuir la probabilidad de recaída de la enfermedad. El rol del tratamiento adyuvante sistémico en el cáncer de mama sin compromiso metastásico de los ganglios axilares constituye aún un ámbito a la investigación, particularmente destinadas a establecer su relación costo beneficio. Existen factores ya claros como el tamaño

tumoral, las características histológicas, la presencia de receptores hormonales, presencia de ciertas enzimas como catepsina D y ciertos aportes de la biología molecular (factores de crecimiento y sus receptores oncogenes), de cuyo balance surgirán en el futuro mejor definidos, subgrupos beneficios sistémico adyuvante.

MATERIAL Y MÉTODOS

El universo de estudio estuvo representado por 68 pacientes con cáncer de mama en el estadio II post quirúrgico según T.N.M. De la unión internacional contra el cáncer (UICC) de 1987, las cuales recibieron cirugía y radioterapia. En la descripción de las características clínicas y anatomopatológicas se tuvo en cuenta la edad, localización anatómica de la lesión primaria, PTNM, tipo histológico del tumor primario, estado de los ganglios linfáticos y estado menstrual. Para evaluar el resultado de la terapéutica empleada se consideró la evolución de las pacientes según aparición de las metástasis y respuestas al tratamiento, la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad a 5 y 10 años de seguimiento respectivamente. Se empleó el paquete de programas microstat para la determinación de las distribuciones de frecuencia de las variables de interés en el trabajo y un SOFTWARE desarrollando en el centro para el cálculo de la supervivencia por el método de Kaplan Meier y la comparación de las mismas por el test de Wilcoxon y Mantel Haenszel.

RESULTADOS

En la distribución por grupos etáreos (TABLA # 1), observamos que la mayor frecuencia de casos diagnosticados se encontraba en edades por encima de 60 años, con pacientes seguidos de los grupos de edades entre 40-49 años, con 21 y 18 pacientes cada uno.

TABLA# 1 DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGUN GRUPOS ETAREOS
HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE DE ONCOLOGÍA "MARIA CURIE"

GRUPOS ETAREOS	No.	%
30-39 AÑOS.	5	7,35
40-49 AÑOS.	21	30,88
50-59 AÑOS.	18	26,47
60 AÑOS Y MAS.	24	35,29
TOTAL	68	100

En la localización anatómica de la lesión primaria (TABLA #2), encontramos que hay predominio del CSE en 36 pacientes, 52,94%, seguido del CSI con 7 casos, 10,29%.

TABLA# 2 DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN LOCALIZACIÓN ANATÓMICA
HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE DE ONCOLOGÍA "MARIA CURIE"

LOCALIZACION ANATOMICA	No.	%
CUADRANTE SUPEROEXTERNO.	36	52,94
CUADRANTE SUPEROINTERNO.	7	10,29
CUADRANTE INFEROEXTERNO.	10	14,70
CUADRANTE INFEROINTERNO	2	2,94
REGION CENTRAL	2	2,94
PROLONGACION AXILAR.	2	2,94
NO PRECISADA.	9	13,23
TOTAL	68	100

TABLA# 3 DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN GRUPOS PTNM.
HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE DE ONCOLOGÍA "MARIA CURIE"

PTNM.	No.	%
T1N1M0	17	25,00
T2N0M0	31	45,58
T2N1M0	17	25,00
T3N0M0	3	4,41
TOTAL	68	100

TABLA# 4 DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN TIPOS HISTOLÓGICOS
HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE DE ONCOLOGÍA "MARIA CURIE"

HISTOLOGIA.	No.	%
CDI (NE).	53	77,94
CARCINOMA MEDULAR	4	5,98
CARCINOMA COLOIDE.	7	10,29
CARCINOMA PAPILAR.	1	1,47
COMEDOCARCINOMA.	3	4,41
TOTAL	68	100

CDI (NE): Carcinoma ductal infiltrante no especifico

TABLA# 5 DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN ESTADO MENSTRUAL
HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE DE ONCOLOGÍA "MARIA CURIE"

ESTADO MENSTRUAL	No.	%
PREMENOPAUSICA	26	38,23
POSTMENOPAUSICA	42	61,76
TOTAL	68	100

En la tabla 3, donde hacemos la distribución según el PTNM, se puede observar que el mayor número de los casos fue T2NoMo con 31 mujeres, 45,58%, por su parte las pacientes con T2N1Mo y TTT1N1MMO acumularon 17 casos en cada grupo, el resto de los TNM tienen una representación global algo menor que las anteriores. La TABLA 4, nos describe la distribución por tipos histológicos, hallando que el CDI(NE) predominó con 53 mujeres que representó el 77,94% del total de pacientes estudiadas. En la tabla # 5, donde se relaciona la distribución de los grupos de estudio según el estado menstrual, es evidente el predominio de pacientes postmenopáusicas, con 42 mujeres, para el 61,76% de la muestra. Al analizar la TABLA # 6 que muestra la distribución de los grupos de estudios según la localización de metástasis, es evidente el predominio de mujeres que no metastizaron con 35 casos para un 51,47% del total de pacientes estudiadas, encontrando que la metástasis ósea y pulmonar fueron las más frecuentes con 15 y 14 casos respectivamente. En la distribución de las pacientes estudiadas de acuerdo a la respuesta al tratamiento, encontramos que tuvieron mayor incidencia las pacientes sin enfermedad, 35 mujeres (51,47%).

TABLA# 6 DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS
HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE DE ONCOLOGÍA "MARIA CURIE"

LOCALIZACION DE LAS METASTASIS	No.	%
PULMON	14	20,58
HIGADO	2	2,94
HUESO	15	22,05
OTRAS	2	2,94
NINGUNA	35	51,47
TOTAL	68	100



En las pacientes con axila negativa, las postmenopáusicas alcanzaron mejores índices de sobrevida e intervalo libre de enfermedad con relación a las premenopáusicas fundamentalmente a los 5 años con valores de 83.33%. Los resultados de la comparación de las curvas de supervivencias e intervalo libre de enfermedad. Con respecto al estado menstrual y el número de ganglios tomados, solo mostraron diferencias significativas en las premenopáusicas (TABLA# 7), los mejores índices de sobrevida e intervalo libre de enfermedad correspondieron a las pacientes con axila negativa tanto a los 5 como a los 10 años de seguimiento al ser comparadas con las mujeres con axila positiva en igual período de tiempo, pero sobre todo a los 5 años, 84.85% para la SV y 78.79% para el ILE. Entre las pacientes con axila positiva, las que tuvieron de 1 a 3 ganglios afectados, vivieron más con respecto a las pacientes con más de tres linfonodos, al correlacionar ambos grupos con números de ganglios tomados, se aprecia un empeoramiento de la sobrevida global y el intervalo libre de enfermedad, directamente proporcional al número de ganglios positivos.

TABLA# 7 SOBREVIDA E INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD.
HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE DE ONCOLOGÍA
"MARIA CURIE"

GANGLIOS	SOBREVIDA		INTERV. LIBRE DE ENFERM.	
	5 Años	10 Años	5 Años	10 Años
NEGATIVOS	84,15	68,45	78,79	64,17
POSITIVOS	54,92	44,74	46,59	33,65
A) 1-3	68,18	44,27	68,18	42,30
B) +3	41,67	22,22	25,00	25,00
TOTAL	69,88	56,59	62,69	48,91

DISCUSIÓN

Mis datos coinciden con la bibliografía revisada, donde se plantea que el 80% de los cánceres se encuentran sobre los 40 años, que en nuestro estudio fue de 92,7%, así también realizado en Venezuela mostró que la edad promedio fue de 53 años con una desviación estándar de 13 años. Por otra parte Bonadonna (12) y Mendoza del Pino (13), coinciden en que entre 45 y 50 años el cáncer de mamas ocupa la primera probabilidad diagnóstica ante un nódulo mamario, situación esta coincide con el grupo de pacientes que estamos estudiando. Torres Trujillo (14), planteaba que el cáncer casi todos los padecimientos malignos tienen una frecuencia particularmente elevada en edades avanzadas, apareciendo entre 45-59 años de edad. Díaz Faes (15) también refieren un aumento de la coinciden con las reseñas bibliográficas consultadas, planteando Bonadonna (12) Mendoza del Pino (13), que el 45 al 47% de los cánceres mamarios se ubican en el CSE. Torres Trujillo (14), refiere que el CSE es el más afectado con una frecuencia de 40-50 de los casos, debido

a que dicho cuadrante incluyendo la prolongación axilar comprender las tres cuartas partes del volumen parenquimatoso. Bonadonna y Mendoza del Pino encontraron que más del 50% de los cánceres de mama son CDI (NE). según Robbins el CDI es la variedad más frecuente a la que corresponden más del 50% de los cánceres mamarios. Por su parte, de Vita (16), refiere que el CDI (NE) es el más común y responsable de casi un 70% de los cánceres de mama. En nuestra casuística estuvo presente en el 80% de las mujeres. Bonadonna y otros autores (12-17), plantean que las metástasis son más frecuentes en el huesos posteriormente en un pulmón, situación esta que se corresponde con los resultados de nuestro estudio, ya que la metástasis óseas y pulmonares se representaron con mayor frecuencia. En la distribución de las pacientes estudiados de acuerdo a la respuesta al tratamiento, encontramos mayor incidencia las pacientes sin enfermedad, con un total de 35 mujeres cifra reportada en el estudio es ligeramente inferior a lo planteado en la literatura nacional e internacional (1; 12; 13) Fisher y Bonadonna demostraron un aumento estadístico significativo de la SV y el ILE en premenopáusicas o menores de 50 años. En nuestro estudio se obtuvieron resultados similares a los señalados anteriormente para estas pacientes. Los estudios del Hospital M.D. Anderson mostraron que el beneficio era igual en las premenopáusicas. (18). Luis Moreno de Miguel (9), al evaluar la sobrevida y el intervalo libre de enfermedad a 5 años del cáncer de mama Etapa II con ganglios positivos y negativos, encontró una sobrevida de 88.17% y un intervalo libre de enfermedad de 78.2% que está en correspondencia con la sobrevida global (81.40%) obtenidos por nosotros en las pacientes estudiadas.

CONCLUSIONES

La atención primaria es de vital importancia en el diagnóstico preclínico del cáncer de mama, para lograr que un mayor número de pacientes sea diagnosticado en etapas iniciales y pueden ser susceptibles a la aplicación de terapéutico no mutilantes, con un alto índice de sobrevida y calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1- Capote Negrín LG. Epidemiología del cáncer de la glándula mamaria. En: Hernández Muñoz G, ed. Avances en Mastología 2da. Ed. Caracas Editorial universitaria S.A, 1996: 170;
2- Rebolledo de Abache M. Tratamiento del Carcinoma mamario precoz. Una revisión del tema. En: Hernández Muñoz G, ed. Avances en mastología. 2da. Ed. Caracas: Editorial universitaria S.A, 1996:356.
3- Bailar JC. 'Screening for early breast cancer: Pros and Cons', Cáncer 1977; 39:2783-95.
4- Capote L: Epidemiología del cáncer de la glándula mamaria. En: Hernández Muñoz G, ed. Chile: Editorial Universitaria S.A. 1992. 138-142.

5- Karjalainen S, Pukkala E. Social Class as a prognostic factor in breast cancer survival. 1990;66(4): 819-25.
6- Langmuir V, Poulter G, Qazi R. Breast Cancer. En: Rubin P, Mc Donald S, Qazi R, eds. Philadelphia: WB Saunders company, 1993:2124-2129.
7-MINSAP. Registro nacional de cáncer. Ciudad de la Habana. 1997.
8- Lage Dávila A. Programa Nacional de la reducción de la mortalidad por cáncer. Su segundo año. Rev. Cubana de oncología 1990;6(2):285-293.
9-Moreno de Miguel LF, Pérez Brajo I M. Tratamiento del cáncer de mama. Cuba. La Habana: s.n 1985:2-30.
10- Marinello JJ. Manejo del cáncer en Estadios Tempranos (Etapas I-II con exclusión del T3 NoMo). En: INOR. Taller nacional de consenso en radioterapia. Ciudad de la Habana: s.n 1996: 1-2.
11- Cárdenas Sánchez J. Tratamiento Sistemático Coadyuvante para Cáncer mamario operable. En: Torres Trujillo R. Tumores de mama: diagnóstico y tratamiento. México: editorial intercana. Mc Graw-Hill, 1994: 186.
12-Bonadonna G. Carcinoma de mama. En su: Manual de Oncología Médica. T2. Ciudad de la Habana: Editorial Interamericana. Mc Graw-Hill, 1994:186.

13- Mendoza del Pino M. Supervivencia en el cáncer de Mama. Rev. Cubana de Oncología 1991; 6(2):78-92.
14- Torres Trujillo R. Diagnóstico Clínico de los tumores mamarios. En: Tumores de mama diagnóstico y tratamiento. México: Editorial interamericana. Mc Graw-Hill 1994:9.
15- Hirayama T. Epidemiología y factores de riesgo de cáncer de mama. Díaz Faes J, ED: cáncer de mama: Avances en diagnóstico y tratamiento: Editorial Unigraf S.A, 1990:306-17.
16- Hellman S, Harris JR, Canellos GP, Ficher B. Cáncer de mama. En: De Vita VT, S.AA Rosenberg. Cáncer: principios y prácticas de Oncología. T. 2. Ciudad de la Habana: Editorial Científicos-Técnicos, 1984:843-861.
17- Ramírez G. Quimioterapia en Carcinoma Mamario. En: Hernández Muñoz G, ed. Avances en Mastología. Chile: Editorial Universitaria S.A, 1992:319-328.
18- Pérez Manga G, Jara Sánchez C, Fernández- Chacón de Lucas C, Delgado Pérez JR, Arranz J A, Meana García JA. Tratamientos Coadyuvantes en el cáncer de mama. En: Díaz Faes J, ed. Cáncer de mama: Avances en diagnóstico y tratamiento. España Unigraf. S.A, 1990:306-317.

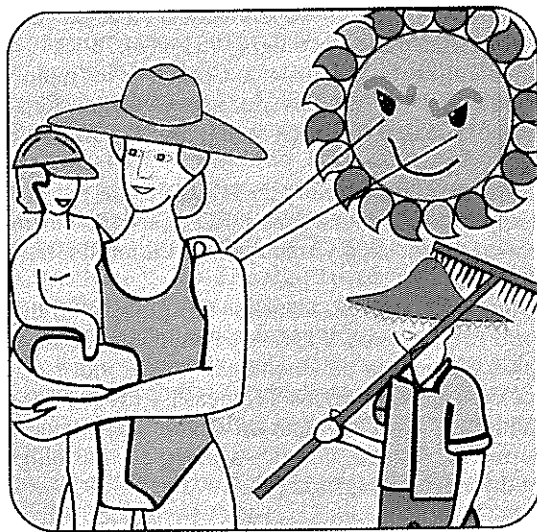
OBJETIVOS Y ALCANCES DE ONCOLOGÍA

“ONCOLOGÍA” es una revista que publica temas inéditos de oncología clínica, epidemiología del cáncer y afines en forma de:

- Artículos o trabajos originales.
- Revisiones Bibliográficas.
- Reportes de casos clínicos.
- Temas de Actualidad y-o reseña Histórica.
- Cartas al Editor.

Todos los trabajos enviados a la revista, serán sometidos al proceso de arbitraje editorial.





**Protégase durante la
exposición al sol.**



Sociedad de Lucha contra el Cáncer
Guayaquil - Ecuador

Del Editor:

EL ARBITRAJE

Los textos que publica la revista "ONCOLOGÍA" se seleccionan en función de su valor científico. Con el objeto de asegurar en lo posible la difusión únicamente de información válida, estos son sometidos a un proceso de arbitraje o revisión editorial científica.

Cada manuscrito se envía a varios revisores o árbitros que dan su opinión sobre la idoneidad del texto. A veces la aceptación de los artículos está condicionada a la realización de los cambios sugeridos por nuestros revisores. Para evitar influencias ajenas a la calidad del texto, los revisores reciben manuscritos en los que se omiten los nombres de los autores.

El buen revisor es la clave de una buena revista. De su buen juicio, ética, conocimiento, y dedicación depende la calidad del contenido de la revista. Para ellos el reconocimiento a su labor y el agradecimiento de la revista.

Adaptado de: Boletín OPS, 1996

Tratamiento de Hepatitis Crónica por VHC con Interferón Alfa 2b Recombinante en Pacientes Pediátricos con Enfermedad Neoplásica.

"Servicio de Gastroenterología ION-SOLCA."

Dr. Iván Nieto (1)
Dr. Aldo Quingalahua (2)
Dr. Francisco Mendoza (1)
Dr. Ernesto Paladines (1)
Dra. Tula Verdezoto (2)
Dr. Juan Tanca (3)

(1) Médico Gastroenterólogo, ION-SOLCA
(2) Médico Post-gradista de Gastroenterología, ION-SOLCA
(3) Jefe de Servicio de gastroenterología, ION-SOLCA

ABSTRACTO

La hepatitis C es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica; en la población pediátrica la infección por VHC es más ampliamente encontrada en pacientes crónicamente transfundidos tales como hemofílicos, leucemia, cáncer. Es una enfermedad leve y asintomática en la infancia, los niveles de ALT están levemente elevados, los niveles de RNC-VHC son fluctuantes. El tratamiento con interferón se justifica para prevenir la progresión de la hepatitis crónica, cuyo objetivo será el aclaramiento de la viremia y la normalidad de los valores de ALT.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se ha incluido en el presente trabajo siete pacientes pediátricos, seis de ellos con antecedentes de Leucemia linfoblástica aguda y uno con Linfoma no Hodgkin; todos los pacientes tenían su patología neoplásica en fase de remisión. Presentaban además elevación de los niveles de transaminasas dos a tres veces el valor normal de varios meses de evolución; todos los pacientes tuvieron anti-VHC positivo, HbsAg negativo y en todos los casos se realizó biopsia hepática para valorar el estadio histológico antes de iniciar la terapia. Se administró Interferón alfa2b recombinante, 3'000.000 UI S.C. tres veces a la semana durante un periodo de seis meses. Se realizó controles clínicos y bioquímicos mensuales durante y seis meses después de concluido el tratamiento.

RESULTADOS: En seis casos, es decir el 85,7% hubo respuesta bioquímica sostenida y el descenso de los niveles de ALT a la normalidad fue a partir del segundo mes los que se mantienen con niveles normales seis meses post-tratamiento. En un caso una niña con LLA y fibrosis hepática marcada se mantuvo los niveles elevados de ALT durante los diez meses de tratamiento, se suspende la terapia con interferón y a los cuatro meses post-tratamiento los niveles de ALT se normalizan.

CONCLUSIONES: La prevalencia de infección por VHC es relativamente baja en los infantes, aproximadamente 0,1% a 0,4%, aunque se eleva en aquellos pacientes multitransfundidos como son los siete casos que presentamos. En todos los pacientes debe realizarse el RNA-VHC y anti-VHC, así como un estudio histopatológico del hígado previo al tratamiento con interferón alfa 2b. La respuesta bioquímica sostenida al tratamiento en nuestros pacientes fue de 85,7%; con descenso a niveles normales de ALT al segundo mes de terapia. Es importante realizar controles de carga viral antes, durante y después del tratamiento.

Palabra clave: Hepatitis C Interferón

Dr. Iván Nieto O.
Servicio de Gastroenterología ION-SOLCA
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Cda. Atarazana, Telfs: 288088 - 281042, P.O.Box (09-01) 15028
Guayaquil - Ecuador
Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

Hepatitis C is the most frequent case for the chronic hepatic disease in children. The VHC infection mostly found in multitransfused patients such as hemophiles leukemics and cancer.

Is a mild and asymptomatic disease in infancy, ALT is mildly elevated RNC-VHC levels are fluctuating. The treatment with interferon is justified in order to prevent the progression of the chronic hepatitis and its aim is to clearance of viremia and the normality of the ALT level.

MATERIAL AND METHODS: Seven pediatric patients have been included in this study. Six of them with acute lymphoblastic leukemia and one with no hodking lymphoma all of them in remission. They also had 2-3 times above normal level of transaminases for several months of evolution, all the patients were anti HCV positives, Hbs Ag negatives and they had hepatic biopsy in order to evaluate the histology before treatment. Interferon alfa 2b recombinant was administered in doses of 3'000.000 IU three times a week for a six months period.

RESULTS: in six cases (87,7%) the biochemical response was good and the ALT levels went down at the second month of treatment and are normal after six months. In one case a girl with ALL and severe hepatic fibrosis, the levels of ALT remained high after ten months of treatment, therapy with interferon was stopped and the level of ALT went down to normal after 4 months post-treatment.

CONCLUSION: The prevalence of VHC infection is relatively low in infants, approximately 0,1% to 0,4%, although it rises in those patients multitransfused as are the seven cases we present. In all patients RNA-VHC and anti-VHC must be performed, as well as a histopathological study of the liver before treatment with interferon alfa.

We obtained a sustained response in 85,7% of our patients with normalization of ALT levels after two months of therapy. It is important to have a control of viral load before and after treatment.

Key word: Hepatitis C Interferón

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C descubierto en 1989, se transmite principalmente por la sangre, el riesgo de transmisión por vía sexual es muy débil, y la mayoría de los niños nacidos de madres con hepatitis C reciben anticuerpos generados por el organismo de su madre, pero menos de un 10% de estos niños se infecta con el VHC; se cree que el mayor riesgo de transmitir el VHC al feto se da cuando las mujeres pasan por una fase de infección aguda o de gran deterioro del hígado durante el embarazo. (1)

La hepatitis C es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica, superando a la hepatitis B y a la infección de la partícula coinfectante, el virus D; según estimativos recientes, casi 4 millones de estadounidenses (1,8% de la población de ese país) están infectados por el



VHC, y es la causa de 8.000 a 10.000 muertes por año y las proyecciones epidemiológicas indican que en cuestión de veinte años como máximo el número de muertes en todo el mundo debidas al VHC será muy similar al que hoy ocasiona el virus de la inmunodeficiencia humana. (1). En la población pediátrica la infección por VHC es más ampliamente encontrada en pacientes crónicamente transfundidos tales como hemofílicos, leucemia, cáncer. (2) (3) (4).

El VHC es un RNA virus y se clasifica dentro del género Flavivirus; el genoma está formado por un RNA lineal de única hebra de polaridad positiva compuesto por unos 9.400 nucleótidos. Se han identificado seis serotipos distintos (1,2,3,...) y subtipos (a,b,c,...), llamados así según el orden de su descubrimiento. Los genotipos 1^a, Compuesto por unos 9.400 nucleótidos. Se han identificado seis serotipos distintos (1,2,3,...) y subtipos (a,b,c,...), llamados así según el orden de su descubrimiento. Los genotipos 1^a, 1b, 2^a, 2b son los que se encuentran de manera mas frecuente en Europa occidental y Estados Unidos; sin embargo, en Europa el tipo 3^a es más frecuente en jóvenes que son adictos a drogas por vía parenteral. El 1b es responsable de la mayoría de las infecciones en personas de más de 50 años. Conocer el genotipo del virus es importante porque condiciona, en parte, el éxito y evolución de un tratamiento, ya que el genotipo 1b es el más resistente al tratamiento con interferón. (5) (6)

En cuanto a las estrategias diagnósticas del VHC existen varias pruebas diagnósticas, se realiza por la presencia de anticuerpos anti-VHC en el suero detectados mediante técnicas de ELISA de segunda o tercera generación, la cual tiene un alto valor para descartar la infección por este virus si la prueba es negativa. En los bancos de sangre se recomienda confirmar los resultados positivos con RIBA (Recombinant Immunoblot Assay). Mediante técnicas de amplificación génica (PCR) se puede detectar el RNA-VHC en el suero, lo que confirma la viremia. Por último la única forma de evaluar el grado de compromiso hepático es mediante estudios histopatológicos de muestras obtenidas por biopsia. (6)

En niños con hepatitis crónica C la histopatología de hígado se caracteriza por lesiones necroinflamatorias de bajo grado portal y lobular, linfocitosis sinusoidal, ue incluyen: fibrosis portal (26%), fibrosis en puente (22%), fibrosis en puente con distorsión de la arquitectura (22%) y cirrosis (8%). La fibrosis se incrementa con la duración de la enfermedad. (7) (8).

La hepatitis crónica por VHC es una enfermedad leve y asintomática en la infancia y la adolescencia, independientemente de la fuente de infección, los niveles de ALT son bajos o normales de forma intermitente; los niveles de RNA-VHC son fluctuantes (9) (10).

Diversos estudios han demostrado que alrededor del 50% de los infantes con hepatitis crónica VHC tienen leves anomalías en los valores de ALT y que más del 90% tienen niveles normales de GGT.

Aunque el daño hepático es usualmente leve y la cirrosis es rara, en algunos infantes multitransfundidos, otros factores hepatotóxicos están implicados. (8) (11)

Sin embargo en muchos casos el daño hepático no tiende hacia una remisión espontánea; la replicación del virus puede persistir a pesar de tener niveles normales de transaminasas y la fibrosis hepática se incrementa con la duración de la enfermedad. (8) (9). Por las observaciones antes mencionadas se justifica el tratamiento con interferón para prevenir la progresión de la hepatitis crónica adquirida en la niñez. El objetivo del tratamiento es el aclaramiento de la viremia y la normalidad concomitante y persistente de los valores de alaninaminotransferasa (ALT) después de haber concluido el tratamiento.

En recientes años se ha demostrado que el interferón es útil para el tratamiento de la hepatitis crónica C en 10% a 25% de pacientes adultos. (12) (13) (14) (15). Análisis multivariados de estudios terapéuticos indican que la corta duración de la enfermedad y el daño hepático leve son factores predictivos de una mejor respuesta al tratamiento. (16) (17). Por lo tanto los niños con hepatitis C son candidatos a tratamiento con interferón (18); es decir aquellos niños de dos años de edad o mayores con RNA-VHC positivos y niveles de ALT anormales. El interferón es la única droga experimentada en infantes con hepatitis crónica VHC. Algunos estudios controlados y otros estudios pilotos no controlados con interferón alfa han sido publicados en los últimos años. (19)

El Servicio de Gastroenterología del Instituto Oncológico Nacional del Hospital "Juan Tanca Marengo", presenta la experiencia de siete pacientes pediátricos con hepatopatía crónica VHC y además con una enfermedad neoplásica subyacente en fase de remisión (Leucemia linfoblástica aguda y Linfoma no Hodgkin), que han recibido tratamiento con interferón alfa 2b recombinante.

MATERIALES Y MÉTODOS

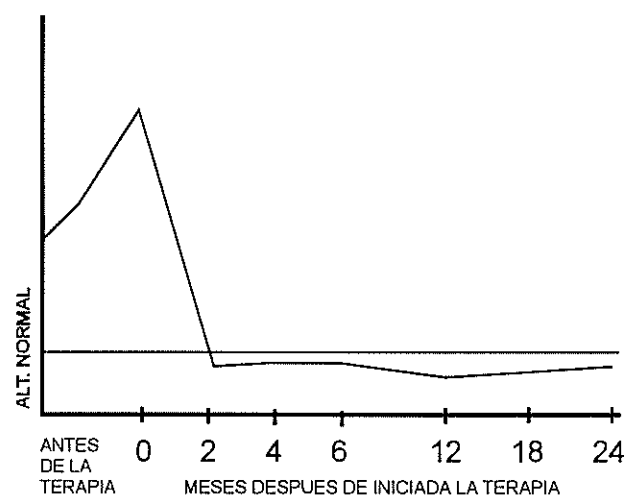
Se ha incluido en el presente trabajo siete pacientes pediátricos, seis de ellos con antecedentes de Leucemia linfoblástica aguda y uno con Linfoma no Hodgkin; todos los pacientes tenían su patología neoplásica en fase de remisión. Presentaban además elevación de los niveles de transaminasas dos a tres veces el valor normal de varios meses de evolución; todos los pacientes tuvieron anti-VHC positivo, HbsAg negativo y en todos los casos se realizó biopsia hepática para valorar el estadio histológico antes de iniciar la terapia. Se administró Interferón alfa2b recombinante, 3'000.000 UI S.C. tres veces a la semana durante un período de seis meses. Se realizó controles clínicos y bioquímicos mensuales durante y seis meses después de concluido el tratamiento.

realizó biopsia hepática para valorar el estadio histológico antes de iniciar la terapia. Se administró Interferón alfa2b recombinante, 3'000.000 UI S.C. tres veces a la semana durante un período de seis meses. Se realizó controles clínicos y bioquímicos mensuales durante y seis meses después de concluido el tratamiento.

CASO 1

Paciente de sexo femenino, de 10 años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) desde 1992, que al momento se encuentra en remisión. Ha recibido varias transfusiones sanguíneas.

Presenta elevación de los niveles de transaminasas desde abril de 1996, tres a cuatro veces los valores normales, sin sintomatología clínica. En marzo de 1998 presenta anti-VHC positivo, HbsAg negativo. La biopsia hepática nos reporta lesiones histológicas compatibles con hepatitis crónica activa. En mayo de 1998 se inicia el tratamiento con interferón alfa 2b 3'000.000 UI S.C. tres veces por semana durante seis meses, sin presentar efectos secundarios. Veinte y cuatro meses después de iniciada la terapia la paciente se encuentra en buenas condiciones clínicas y con niveles normales de ALT.

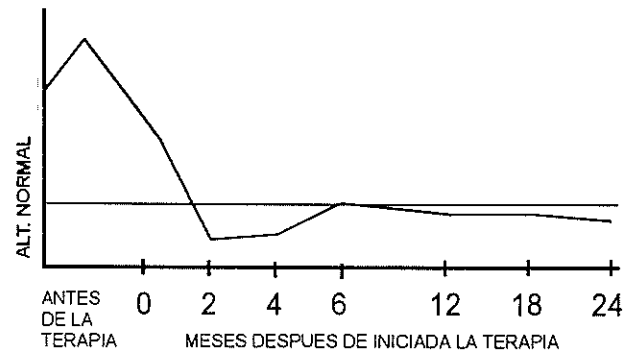


EDAD: 10 AÑOS Dx. Leucemia Linfoblástica aguda

CASO 2

Paciente de sexo masculino, de 14 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda desde julio de 1994, que al momento se encuentra en remisión; ha recibido varias transfusiones sanguíneas. Presenta elevación de las transaminasas desde agosto de 1997, dos a tres veces el valor normal. En abril de 1998 presenta anti-VHC positivo, HbsAg negativo; la biopsia hepática reporta infiltrado linfocitario en los espacios porta, con ligera fibrosis.

Inicia en junio de 1998 el tratamiento con interferón alfa 2b 3'000.000 UI S.C. tres veces a la semana durante seis meses. No presentando efectos secundarios y veinte y cuatro meses después de iniciada la terapia el paciente se encuentra bien, con niveles normales de ALT.

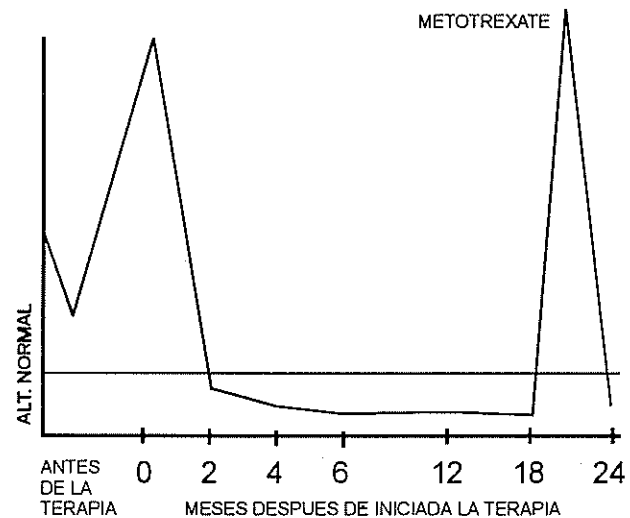


EDAD: 14 AÑOS Dx. Leucemia Linfoblástica aguda

CASO 3

Paciente de sexo masculino, de 15 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda desde mayo de 1994, al momento se encuentra en remisión; ha recibido varias transfusiones sanguíneas. Presenta elevación de las transaminasas desde enero de 1995, tres a cuatro veces el valor normal. En julio de 1998 presenta anti-VHC positivo, HbsAg negativo; la biopsia hepática reporta infiltrado inflamatorio crónico moderado, que se extiende a la placa limitante, fibrosis en puente entre los espacios porta.

En julio de 1998 inicia el tratamiento con interferón alfa 2b 3'000.000 UI S.C. tres veces a la semana durante seis meses; permaneciendo asintomático y con niveles normales de ALT hasta 22 meses después de iniciado el tratamiento, momento en el que presenta recaída de la leucemia linfoblástica; administrándosele en su quimioterapia metotrexate, motivo por el cual se elevan las transaminasas más de 10 veces el valor normal, disminuyendo posteriormente de una semana a valores normales.



EDAD: 15 AÑOS Dx. Leucemia Linfoblástica aguda

CASO 4

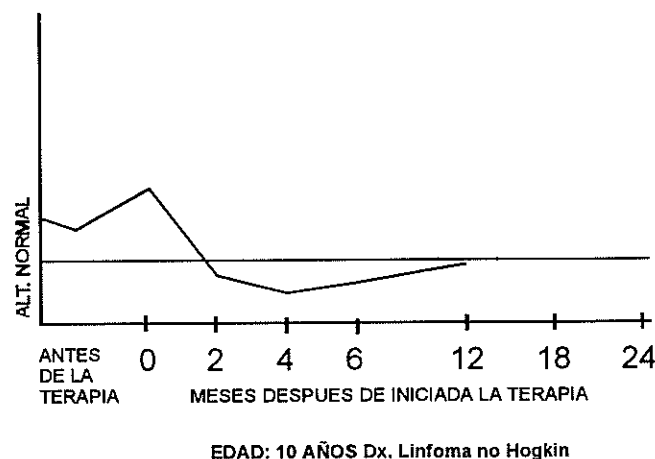
Paciente de sexo masculino, de 10 años de edad, con antecedentes de linfoma no hodgkin (LNH) de bajo grado de malignidad diagnosticado en 1994. Ha recibido varias transfusiones sanguíneas. Presenta elevación de los niveles de transaminasas desde noviembre de 1995 dos a tres veces el valor normal.

En abril de 1999 tiene anti-VHC positivo, HbsAg negativo, la biopsia hepática reporta hepatitis crónica activa.

Inicia el tratamiento con interferón alfa 2b 3'000.000 UI S.C. tres veces por semana en mayo de 1999 durante seis meses.

Al momento se encuentra estable, asintomático; doce meses después de iniciada la terapia los niveles de ALT son normales.





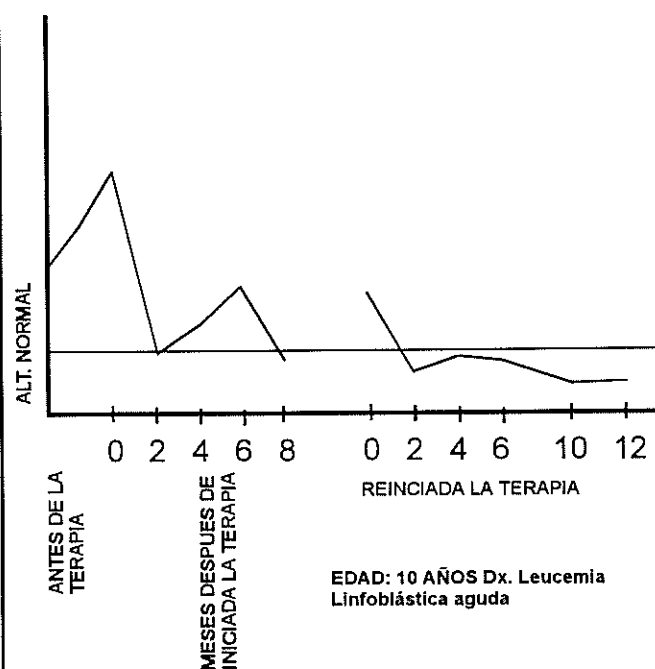
CASO 5

Paciente de 10 años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda desde agosto de 1993. Presenta elevación de las transaminasas desde noviembre de 1995 tres a cuatro veces el valor normal.

En octubre de 1997 presenta anti-VHC positivo, HbsAg negativo. La biopsia hepática reportó hepatitis crónica con actividad lobulillar y portal mínima.

Se inicia el tratamiento con interferon alfa 2b 3'000.000 UI S.C. tres veces por semana, en abril de 1998 durante seis meses.

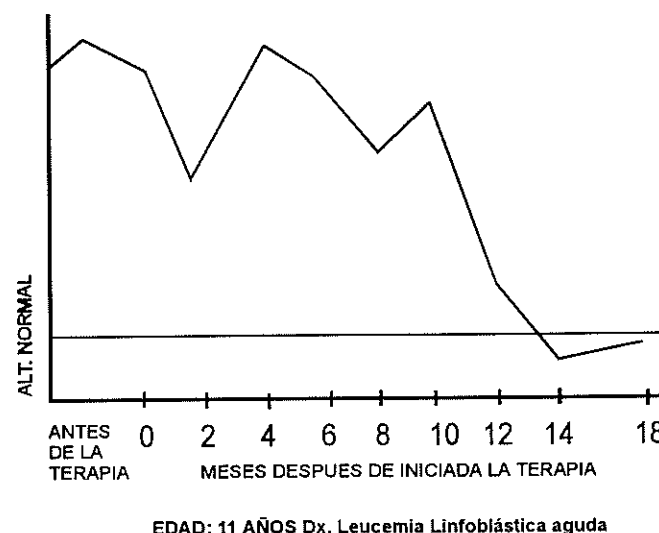
Pero en el sexto mes hay elevación de los niveles de ALT, motivo por el que se prolonga el tratamiento durante dos meses más, momento en que se suspende la terapia debido a que el paciente presenta vómitos, fiebre, alteraciones en la conducta, agresividad; después de tres semanas en que éstos síntomas desaparecieron se reinicia la terapia con interferon, a dosis ya establecidas durante seis meses, permaneciendo en valores normales de ALT y el paciente asintomático, doce meses después de iniciada la terapia.



CASO 6

Paciente de sexo femenino de 11 años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda desde diciembre de 1993. Ha tenido transfusiones sanguíneas por varias ocasiones. Desde noviembre de 1995 presenta elevación de los niveles de transaminasas, cinco veces los valores normales. En marzo de 1998 presenta anti-VHC positivo, HbsAg negativo. La biopsia hepática reporta hepatitis crónica activa, fibrosis septal con colestasis.

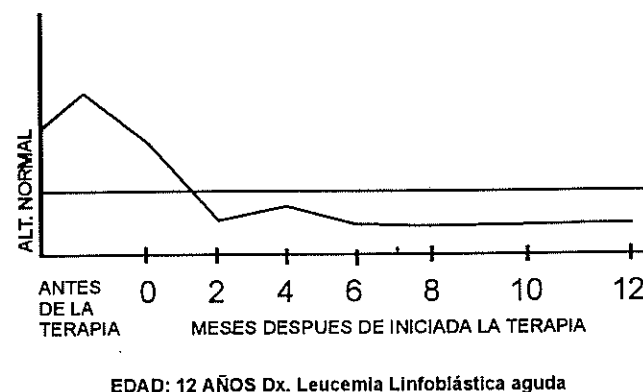
Se inicia el tratamiento con interferon alfa 2b 3'000.000 UI S.C. tres veces a la semana en octubre de 1998. Después de diez meses los niveles de ALT no disminuyeron a valores normales, por lo que se suspende el tratamiento; y a los cuatro meses de post-tratamiento los niveles de ALT se normalizan.



CASO 7

Paciente de sexo femenino de doce años de edad, con antecedentes de leucemia linfoblástica aguda en fase de remisión, presenta desde junio de 1996 elevación de los niveles de transaminasas dos a tres veces el valor normal. En julio de 1999 presenta anti-VHC positivo, HbsAg negativo. La biopsia hepática reporta hepatitis crónica activa.

Se inicia el tratamiento con interferon alfa 2b 3'000.000 UI S.C. tres veces a la semana durante seis meses; doce meses después de iniciada la terapia los valores de ALT permanecen normales.



RESULTADOS

En seis casos, es decir el 85,7% hubo respuesta bioquímica sostenida y el descenso de los niveles de ALT a la normalidad fue a partir del segundo mes los que se mantienen con niveles normales seis meses post-tratamiento. En un caso una niña con LLA y fibrosis hepática marcada se mantuvo los niveles elevados de ALT durante los diez meses de tratamiento, se suspende la terapia con interferón y a los cuatro meses post-tratamiento los niveles de ALT se normalizan.

DISCUSIÓN

La prevalencia de infección por VHC es relativamente baja en los infantes, aproximadamente entre el 0.1% - 0.4%, comparado con el rango en la población general que es del 0.5% - 2% (19) (20) (21); aunque la elevada prevalencia está presente en niños multitransfundidos con una patología neoplásica, como son los siete casos que presentamos, seis de ellos con leucemia linfoblástica y uno con diagnóstico de linfoma no Hodgkin (22) (23) (24) (25) (26) (27).

aguda y uno con diagnóstico de linfoma no Hodgkin (22) (23) (24) (25) (26) (27).

En un estudio epidemiológico multicéntrico en España (Jara et al, comunicación personal) de 486 niños con edad promedio de 5,8 años, la elevada prevalencia de infección de VHC estaba dentro de los dos primeros años de vida. La principal causa de transmisión era la transfusión siendo del 43%; el screening post-natal es del 17%, estos hallazgos son similares a los encontrados por el Dr. Bartolotti (28)

En nuestra revisión de siete casos todos los pacientes tienen antecedentes de transfusión sanguínea, razón por la cual desarrollaron posteriormente una hepatitis crónica por VHC; además todos ellos se les practicó punción biopsia hepática previo al inicio de tratamiento con interferón alfa 2b.

El RNA-VHC debe ser determinado en todos los niños con hepatitis crónica por VHC. En niños leucémicos el RNA-VHC es esencial para la identificación de la infección por VHC; así como anticuerpos específicos, únicamente detectables en suero después de haber concluido la quimioterapia (29).

En nuestra serie de siete pacientes hemos detectado en suero el anticuerpo de VHC mediante ELISA de segunda generación, además todos los casos tenían niveles elevados de ALT dos a tres veces el valor normal; datos serológicos y bioquímicos que se correlacionaron con el estudio histológico previo al tratamiento con interferón, cuya dosis en los siete pacientes fue de 3'000.000 UI S.C. tres veces a la semana por el lapso de seis meses. En un caso de un niño con LLA se prolonga a 12 meses de tratamiento, debido a que al concluir la terapia a los seis meses hubo discreta elevación de ALT.

En seis casos, que representa el 85,7% hubo respuesta bioquímica sostenida; el descenso de los niveles de ALT a la normalidad fue a partir del segundo mes y se mantienen con niveles normales de ALT en controles bioquímicos de hasta seis meses post-tratamiento. En un caso de una niña con LLA y una fibrosis marcada en el estudio histológico, se mantuvo con niveles elevados de ALT durante los 10

meses de tratamiento; se suspende la terapia con interferón y a los cuatro meses de post-tratamiento los niveles de ALT se normalizan.

El interferón alfa 2b recombinante ha demostrado ser muy útil el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC (30); ya que nosotros hemos obtenido un nivel de respuesta bioquímica del 85,7%, lo que se correlacionaría con una mejoría histológica. Es importante en los pacientes realizar controles de carga viral para VHC antes, durante y después de haber terminado el tratamiento con interferón (31); lo que no se pudo realizar en nuestros pacientes debido a que no contamos al momento con ésta prueba diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendoza J. Hepatitis C crónica, la epidemia de fin de siglo. *Iladiba*. 1998 Dic;(5):21-23
2. Helham H, Balistreri WF. Hepatitis C virus: implications to pediatric practice. *Pediatric Infect Dis J*. 1993 oct; 12(10):853-67.
3. Puchhammerstockl E, Hofmann H, Fink FM, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in children with chronic post-transfusion hepatitis. *J Med Virol* 1992;37:298-302.
4. Makris M, Preston FE, Triger DR, et al. Hepatitis C antibody and chronic liver disease in haemophilia. *Lancet* 1990;335:1117-9.
5. Prati D, Capelli C, Zanella A, Mozzi F, et al. Influence of different hepatitis C virus genotypes on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1996;110(1):178-183.
6. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, Beall E, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993;74:2391-99.
7. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998;28:1416-1423.
8. Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children: The pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115:1525-1529.
9. Bartolotti F, Jara P, Diaz C, Hierro L, De la Vega A et al. Posttransfusion and community acquired hepatitis C in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18:279-83.
10. Bartolotti F, Resti M, Giacchino R, Azzari C, Gussetti N, Crivelano C et al. Hepatitis C virus infection and related disease in children of mothers with antibodies to hepatitis C virus. *J Pediatr*. 1997;130:990-93
11. Resti M, Azzari C, Rossi ME, Vullo C, Zammarchi E, Vierucci A. Hepatitis C virus antibodies in a long-term follow-up of beta thalassemia children with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *Eur J Pediatr*. 1992;151:573-76
12. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336(5):347-354.
13. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K,

Bodenheimer HC Jr, Perrillo RP, Carey W, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1989;321:1501-1506.

14. Worman HJ. Interferon treatment of viral hepatitis. Diseases of the liver. Columbia University Gastroenterology. 1999;1-2.

15. Agarwal K, Jones D. Treatment of hepatitis C infection. BMJ 1999; 319:450.

16. Chemello L, Cavalletto L, Noventa F, Bonetti P, Casarin C, Bernardinello E et al. Predictors of sustained response or no response in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha. J Viral Hepat. 1995;2:91-6

17. Martinat-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Bayer N, Poliquin M et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 1995;22:1050-56

18. Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis C in children. Journal of Hepatology 1999;31(suppl. 1):201-4

19. García-Monzón C, Jara P, Fernández-Bermeo M, Hierro L, Frauca E, Camarena C, Diaz C, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis in children: A clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients. Hepatology 1998;28(6):1696-98.

20. American Academy of Pediatrics. Committee on infections Hepatitis C virus infection. Pediatrics. 1998;101:481-5

21. Van Damme P, Vellinga A. Epidemiology of Hepatitis B and C in Europe. Act Gastro-enterol Belg. 1998;61:175-18225.

22. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, Civita LL, Monti M, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology 1994;88:392-394.

23. Carter TL, Cole CH, Mews CF, Price PJ, Baker DL. The prevalence of Hepatitis C in survivors of pediatric malignancy. J Paediatr Child Health. 1997;33:238-241

23. Aurico M, Maggiore G, Silini E, Bono F, Viganò C,

Cerino A, Mondelli M. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Blood 1994;34(9):2919-2922.

24. Locasciulli A, Gornati G, Tagger A, Ribero ML, Cavalletto L, Masera G, Shulman HM, Portmann B, Alberti A. Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in children with leukemia in long-term remission. Blood 1991;78:1619.

25. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, Civita LL, Monti M, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology 1994;88:392-394.

26. Ferri C, Monti M, Civita LL, Careccia G, Mazzaro C, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Pasero G, Bombardieri S, Zignego AL. Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's B-cell lymphoma complicating mixed cryoglobulinaemia. European Journal of Clinical Investigation. 1994; 1132-36.

27. Mazzaro C, Zagonel V, Monfardini S, Tulissi P, Pussini E, Sorio R, Bortolus R, Crovatto M, Santini G, Tiribelli C, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas. British Journal of Haematology 1996; 94:544-550.

28. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Grivellaro C, Zancan L, Azzori C. et al. Changing epidemiologic pattern of chronic Hepatitis C virus infection in Italian children. J Pediatr. 1998;133:378-381.

29. Locasciulli A, Testa M, Pontisso P, Benvegnù L, Frascini D, Corbetta A, Noventa F, Masera G, Alberti A. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. Blood 1997; 90(11):4628-4633.

30. Camma C, Giunta M, Pinzello G, Morabito A, Verderio P, Pagliaro L. Chronic hepatitis C and interferon alpha: Conventional and cumulative meta-analyses of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol 1999;94:581-595.

31. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: Results of a large prospective cohort study. Hepatology 1998;28:1687-1695

VALOR DEL AUTOEXAMEN MAMARIO

El autoexamen de los senos y la ecomamografía tiene un valor importante en el diagnóstico precoz del Cáncer de Mama. Es importante su realización bajo el concepto de que si no sirve para salvar una vida, sirve para salvar una mama.

Quimioterapia Adyuvante en Cáncer de Mama.

"Hospital Provincial Docente de Oncología María Curie."

Dr. Pablo Cruz González *
Dr. José Ramón Díaz **
Dr. Ivan Cuevas Veliz **
Dr. Luis Ferbeyre Binelfa *
Lic. José Hernández García ***

*Especialistas del I grado en Oncología .

**Especialista de II grado en Oncología.

***Especialista en física médica .

ABSTRACTO

Fueron evaluados los pacientes del hospital oncológico "María Curie" de Camagüey, con cáncer de mama en estadio II post-quirúrgico diagnosticadas y tratadas en el decenio 1980-1989, en las que se realizó cirugía, radiaciones ionizantes y quimioterapia con CMF, estando la muestra constituida por 57 pacientes; en su mayoría de edades por encima de los 40 años, con predominio de mujeres entre los 50 y 59 años, con 21 y 18 casos respectivamente. La localización anatómica con mayor frecuencia fue el C.S.E. En 36 pacientes; en la clasificación TNM, los T2N1M0 fueron los más frecuentes con 22 casos, seguida del T2NOMO con 19 casos y del T1N1M0 con 14 pacientes. En los tipos histológicos predominó el Carcinoma ductal, con 43 casos, seguido del Carcinoma Medular con 7 casos. Las metástasis diagnosticadas fueron a pulmón en 8 casos y a hueso en 5 pacientes. En la respuesta al tratamiento, 44 mujeres se encontraban sin enfermedad al concluir el mismo. Los índices de sobrevida, se obtuvieron en pacientes con axila negativa reportándose en nuestro estudio una sobrevida global a 5 años del 90,48% e igual intervalo libre de enfermedad; la sobrevida a los 10 años fue del 85,15% para, el grupo de axila negativa y del 66% en las mujeres con ganglios positivos.

Palabras clave: Carcinoma de mama.
Quimioterapia.
Resultados.

INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento de la era de la quimioterapia se abre la puerta de la esperanza en el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama. En la década de 1940-1950 se comenzó a estudiar las posibilidades terapéuticas de

Correspondencia y Separatas:

Dr. Pablo Cruz González.
Hospital Provincial Docente de Oncología María Curie.
Calle 21 #652 altos entre A y B Vedado. Ciudad Habana
Cuba C.P. 10400.

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

Breast Cancer patients of the Oncology Hospital María Curie of Camagüey were evaluated. The sample was constituted of 57 women in post surgical stage II, diagnosed and treated with surgery, radiation and CMF chemotherapy during the decade 1980-1990. The age of the patients was above 40 years and the most frequent age group observed was between 50 and 59, with 21 and 18 cases respectively. The most frequent anatomical site was the esq. In 36 patients. We found T2N1M0 in 22 cases, T2NoMo 19 cases and T1N1M0 in 14 patient. The histological type most frequent was ductal carcinoma in 43, and medullary carcinoma in 7. The metastasis were found in lungs (8 cases) and bones in 5. A good response to treatment was obtained in 44 patients. The survival obtained in axilla negative patients was 90.48% for 5 years and 85.15% for 10 years. 66% of survival was observed in lymph nodes positive patients.

Palabras clave: Breast Cancer
Chemotherapy
Results

ciertos productos químicos especialmente el gas mostaza, surgiendo las llamadas mostazas nitrogenadas. Desde entonces el arma química en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas se abrió paso. Desde 1944 se comenzó a utilizar la quimioterapia, primeramente en forma de monoquimioterapia y más tarde, en 1966, en forma de poliquimioterapia lo cual aportó buenos resultados en la supervivencia y en el control de los pacientes con carcinoma mamario diagnosticado. La quimioterapia destruye una proporción fija de células tumorales independientes del número total de células del tumor. Se comprende entonces que los tumores pequeños son más fácilmente erradicables que los grandes, además la fracción de crecimiento es mayor y las probabilidades de que exista resistencia a fármacos es menor, por ello las

micrometástasis deberían ser particularmente sensibles a un tratamiento con quimioterapia, siendo las posibilidades de curación más elevadas. Todas estas razones son suficientes para justificar el empleo de quimioterapia adyuvante, pero además se han podido comprobar experimentalmente que los tumores con cirugía seguidos de quimioterapia se curan en una proporción mucho mayor que los que son tratados exclusivamente con quirúrgica es cuando la población celular está reducida al mínimo, es lo que ha llevado a la creación de programas de apoyo a la cirugía, conocido como terapia adyuvante. (1,2).

El tratamiento adyuvante actualmente más conocido y utilizado es el CMF, ningún otro ha obtenido hasta ahora a cinco años postmastectomía, resultados que sean comparables en cuanto a supervivencia y baja toxicidad. Sin embargo, este esquema no está exento de efectos secundarios como trombocitopenia, cistitis, alopecia, etc. Inicialmente el esquema se utilizó cada 28 días hasta doce ciclos, en la actualidad se ha demostrado que los mismos resultados son obtenidos con seis ciclos. Es importante subrayar que el tratamiento preventivo con CMF es en la actualidad el único acontecimiento terapéutico de los últimos años que ha conseguido modificar significativamente el pronóstico del carcinoma de mama operable y con ganglios axilares positivos. Es más eficaz en tumores de rápido crecimiento, más activo en premenopáusicas especialmente en las que el CMF induce amenorrea; no hay una explicación clara para este fenómeno, pero pudiera estar en relación con la inhibición de la función ovárica (3).

Los estudios que tal vez hallan tenido más influencias en el manejo de terapia adyuvante, fueron iniciados en la década de los años 70. Los primeros ensayos que publicaron beneficios estadísticamente significativos fueron beneficios estadísticamente significativos fueron los del grupo cooperativo NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) de Fisher en Estados Unidos con el empleo del L- PAM siendo los primeros en demostrar que la historia natural de algunos cánceres podía ser alterada por la terapia sistémica. En 1973 el Instituto de Tumores de Milán con Bonadonna evidencia el beneficio del CMF en la prolongación del intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global de estos pacientes, siendo esta combinación actualmente la más usada en cáncer de mama (4).

Hoy en día la discusión se ha trasladado hacia los pacientes sin compromiso metastásico y que la mayoría están curados con la cirugía, el 30% morirá por su enfermedad, en los 10 años siguientes a la cirugía; conformando a su vez un grupo de pacientes con riesgo de recaída heterogéneo. Durante muchos años se consideró que la quimioterapia no debería aplicarse a pacientes con ganglios negativos en vista del relativo buen pronóstico que ellas tenían, pues cerca de siete de cada diez estarían curadas con la operación solamente. Sin embargo, en los últimos años se han tratado de definir algunos subgrupos de pacientes que en particular puedan tener mal pronóstico y, por lo tanto, ser candidatos a terapéutica adyuvante. A pesar de que algunas enfermedades con ganglios negativos han sido incluidos en diferentes

estudios prospectivos con esta terapia, no ha sido hasta muy recientemente que estos protocolos se han diseñado específicamente para este grupo de enfermas; mientras tanto, el buen juicio clínico del oncólogo tendrá que decidir qué pacientes con ganglios axilares negativos deberán recibir este tratamiento. El rol del tratamiento. Adyuvante sistémico en el cáncer de mama sin compromiso metastásico de los axilares constituyente aún un ámbito a la investigación, particularmente destinadas a establecer su relación costo beneficio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, con el objetivo de conocer la respuesta a la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama, auxiliados de la revisión de las historias clínicas comprendidas en el decenio 1980-1989 del Hospital Provincial docente de oncología 'María Curie' en la provincia de Camagüey en el año 1998.

El universo de estudio estuvo representado por 57 pacientes con cáncer de mama en el estadio II post quirúrgico según T.N.M. De la Unión Internacional contra el cáncer (UICC) de 1987, a las que se les realizó cirugía con la técnica de mastectomía radical, radiaciones ionizantes y quimioterapia con esquema CMF (ciclofosfamida, Metotrexato, 5 Fluorouracilo) 6 ciclos administrados por separado cada 28 días previo chequeo hematológico.

Para valorar la efectividad de la terapia con CMF, se consideró la evolución de las metástasis y respuestas al tratamiento. Para evaluar el resultado de la terapéutica empleada se tuvo en cuenta la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad a 5 y 10 años de seguimiento respectivamente.

RESULTADOS

En la distribución por grupos etáreos (TABLA #1), observamos que la mayor frecuencia de casos diagnosticados se encontraban en edades de 40 años y más principalmente en los grupos de edades entre 40 y 49 años y 50-59 años, con 18 y 21 pacientes cada uno, lo que represento el 31.2% de la muestra.

**TABLA# 1 CÁNCER DE MAMA
DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN GRUPOS ETAREOS**

GRUPOS ETAREOS	No.	%
30-39 AÑOS.	9	15.78
40-49 AÑOS.	18	31.57
50-59 AÑOS.	21	36.84
60 AÑOS Y MAS.	9	15.78
TOTAL	57	100

La localización anatómica de la lesión primaria (TABLA #2), evidencio predominio del CSE en 36 pacientes (57.6%), segundo del CSI con 7 mujeres.

En el PTNM, TABLA #3, se puede observar que el mayor número de casos fueron T2NoMo, con 19 mujeres (24.8%), como TT2N1Mo se diagnosticaron 22 mujeres (17.6%).

Al analizar la TABLA #4, distribución por tipos histológicos, hallamos que el Carcinoma ductal predominó con 43 mujeres que representaba el 76.8% del total de pacientes estudiados.

**TABLA# 2 CÁNCER DE MAMA
DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN LOCALIZACIÓN
ANATÓMICA**

LOCALIZACION ANATOMICA	No.	%
CUADRANTE SUPEROEXTERNO.	36	63.15
CUADRANTE SUPEROINTERNO.	7	12.28
CUADRANTE INFEROEXTERNO.	4	7.01
CUADRANTE INFEROINTERNO	2	3.50
REGION CENTRAL	2	3.50
PROLONGACION AXILAR.	1	1.75
NO PRECISADA.	5	8.77
TOTAL	57	100

**TABLA# 3 CÁNCER DE MAMA
DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN GRUPOS PTNM.**

PTNM.	No.	%
T1N1M0	14	24.56
T2N0M0	19	33.33
T2N1M0	22	38.59
T3N0M0	2	3.50
TOTAL	57	100

En la distribución de los grupos de estudio según el estado menstrual (TABLA #5), es evidente el predominio de pacientes postmenopáusicas con 30 casos, lo que representa un 57.6% del total de mujeres con ganglios positivos, 22 pacientes para el 32% del total estudiado.

**TABLA# 4 CÁNCER DE MAMA
DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN
TIPOS HISTOLÓGICOS**

HISTOLOGIA.	No.	%
CDI (NE).	43	75.43
CARCINOMA MEDULAR	7	12.28
CARCINOMA COLOIDE.	2	3.50
COMEDOCARCINOMA.	1	1.75
CARCINOMA TUBULAR.	1	1.75
CARCINOMA LOBULILLAR	3	5.26
TOTAL	57	100

CDI (NE): Carcinoma ductal infiltrante no específico

**TABLA# 5 CÁNCER DE MAMA
DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN
ESTADO MENSTRUAL**

ESTADO MENSTRUAL	No.	%
PREMENOPAUSICA	27	47.36
POSTMENOPAUSICA	30	52.63
TOTAL	57	100

La Tabla #6, muestra la distribución de los grupos de estudio según la localización de metástasis, es evidente el predominio de mujeres que no metastizaron con 44 casos para un 63.2% del total de pacientes estudiados, embargo, cuando se produjeron las metástasis el pulmón fue el órgano más afectado con 8 casos (17.6%), seguido por el hueso con 5 pacientes (16%); siendo la metástasis pulmonar la localización predominante.

**TABLA# 6 CÁNCER DE MAMA
DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN
LOCALIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS**

LOCALIZACION DE LAS METASTASIS	No.	%
PULMON	8	14.03
HUESO	5	8.77
NINGUNA	44	77.19
TOTAL	57	100



La distribución de las pacientes estudiados de acuerdo a la respuesta al tratamiento, (TABLA #7) encontraron que tuvieron significativa incidencia las pacientes sin enfermedad, con un total de 44 mujeres (63.2%).

**TABLA#7 CÁNCER DE MAMA
SOBREVIDA E INTERVALO LIBRE
DE ENFERMEDAD.**

GANGLIOS	SOBREVIDA		INTERV. LIBRE DE ENFERM.	
	5 Años	10 Años	5 Años	10 Años
NEGATIVOS	90.48	85.15	90.48	78.57
POSITIVOS	72.33	66.00	72.44	53.00
A) 1-3	82.35	70.59	76.47	70.59
B) +3	68.42	61.58	68.42	35.54
TOTAL	81.40	75.57	81.46	65.78

DISCUSIÓN

En su estudio Aallen (5), plantea que el 80% de los cánceres de mama se encuentran sobre los 40 años, en nuestro estudio fue el 88.8%.

Bonadonna plantea que en conjunto los pacientes con ganglios axilares positivos al examen histológico constituyen aproximadamente el 53-55% de los casos intervenidos, lo que se corresponde con el porciento de mujeres con axila positiva de nuestro estudio (56%). (6).

La probabilidad de recidiva en pacientes con cáncer de mama y axila negativamente es del 20 al 30% a los 5 años, elevándose del 60% al 90% si los ganglios son positivos. Hay que mencionar que en ganglios histológicamente negativos puede encontrarse incluso, en 14 % de los casos, micrometástasis, las cuales se descubren mediante estudios de inmunohistoquímica, dicha micrometástasis se hallan en médula ósea y se demuestran por medio de anticuerpos monoclonales.

Los factores pronósticos en la axila negativa permiten identificar pacientes de recaída variable y de su balance junto con la determinación de factores predictivos surgirá terapéuticamente. (7).

Fisher, (8) empenado tratamiento adyuvantes sistémicos en pacientes sin compromisos metastásico de la axila mostraron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida libre de enfermedad de las pacientes tratadas con relación a las sobrevidas libre de enfermedad de las pacientes tratadas con relación a las no tratadas, no encontrándose diferencias en la sobrevida global. El grupo Ludwig (9), arrojó una mejoría discreta de la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con axila negativa, encontrando un aumento estadístico significativo en la sobrevida libre de enfermedad y en la sobrevida como en el intervalo libre de enfermedad favor de las pacientes con axilas negativas que recibieron la terapia adyuvante.

A pesar de estos resultados alentadores, la reunión de consenso del instituto Nacional del cáncer de 1991 a los tratamientos adyuvantes en cáncer de mama axila

negativa mostró cierto grado de ambivalencia, dado que acepta la reducción en el índice de recurrencia de la enfermedad, dejando dudas con respecto a la sobrevida global y a la calidad de vida (4).

Si bien aún no hay datos concluyentes para asegurar que las enfermas con uno o más factores pronósticos adversos puedan beneficiarse de la quimioterapia adyuvante, los resultados preliminares son suficientes para que se considere en ellas su aplicación. Esta fue publicada por el instituto nacional del cáncer de Estados Unidos, en 1989. (11).

La búsqueda de alternativas que aumenten la sobrevida y el intervalo libre de enfermedad en el cáncer operable de mama han sido objeto de constante investigación, de este modo un concepto de asociación de drogas ha sido más efectiva. (12).

Nuestros resultados se corresponden plenamente con los de Bonadonna y otros autores bibliografía revisada, que coinciden en atribuirle a la quimioterapia adyuvante un aumento de la sobrevida global y el intervalo libre de la enfermedad. Bonadonna plantea que el tratamiento preventivo con CMF es en la actualidad el único acontecimiento terapéutico de los últimos años que ha conseguido significativamente el pronóstico del Carcinoma Mamario operable y con ganglios axilares positivos, al menos por lo que se refiere a los primeros 5 años; oscilando el intervalo libre de enfermedad alrededor del 76% y la sobrevida global del 79%. En nuestro estudio el intervalo libre de enfermedad fue de 81,46% y la sobrevida global de 81,40% existiendo similitud con los resultados reportados por De Valle (12), incluso tras tratamiento combinado el pronóstico a los 5 años depende del número de ganglios axilares afectados, planteando De Valle, que la sobrevida libre de enfermedad para las pacientes con ganglios positivos de 1 a 3 es de 85% y para los que tienen más de 3 de 61%, situación que se corresponde con nuestros resultados, 76.48% y 68.42% respectivamente.

CONCLUSIONES

Al evaluar los resultados del CMF en las pacientes con ganglios negativos las postmenopáusicas resultaron más beneficiadas que las premenopáusicas. Sin embargo, cuando los ganglios fueron positivos, las premenopáusicas se beneficiaron más con la terapia sistemática que las postmenopáusicas sobre todo aquellas con 1 a 3 ganglios afecta.

Recomendamos valorar el empleo de la quimioterapia adyuvante conjuntamente con radiaciones ionizantes y profundizar en el estudio de nuevos medicamentos, combinaciones de quimioterapia e inclusive la utilización anticuerpos antitumorales, para que sean introducidos en nuestro arsenal terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Ramírez G. Quimioterapia en Carcinoma Mamario. En: Hernández Muñoz G, ed. Avances en Mastología. Chile: Editorial Universitaria S.A, 1992:319-328.
- 2-Pérez Manga G, Jara Sánchez C, Fernández- Chacon de

Lucas C, Delgado Pérez JR, Arranz Arijá J A, Meana García JA. Tratamiento coadyuvantes en el cáncer de mama. En: Díaz-Faes J, ed Cáncer de mama: Avances en diagnóstico y tratamiento. España: Editorial Unigraf. S.A, 1990:306-317.

3- Bonadonna G. Envolving Concepts in the Systemic Adjuvant treatment of Breast Cancer. Cáncer research 1992; 52:2127-2137.

4- Musé I M, Sabini G, Viola Alles A. Tratamientos Adyuvantes Sistemáticos en el cáncer de mama sin Compromiso Metastásico de los Ganglios Axilares. En: Hernández Muñoz G, ed. Avances en Mastología. 2da. Ed. Caracas: Editorial Universitaria S.A, 1996:451-58.

5- Allen Cathy. Breast Cancer in the Elderly. Current Patterns of Care. Journal am Geriatric Soc. 1986; 34(9): 637-642.

6- Bonadonna G. Carcinoma de mama. En su: Manual de Oncología Médica. T.2. Ciudad de la Habana: Editorial Científico-Técnica, 1985:418-443.

7-Ojeda B, Moroto P, Alonso M C, López J J. Factores Pronósticos en el Cáncer de mama con Ganglios negativos. Revisión de la bibliografía. Neoplasia sept-coct. 1997; 14(5):175-179.

8- Fisher B, Slack W, Karych Dand Wolmark W. Ten Years. Follow-up results of patients with carcinoma of the Breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg. Gynecol. Obstet; 140:528.

9- Hernández-Munoz G, Ravelo Celis J A, Martínez P, Rodríguez C. Sobrevida de cinco años en el cáncer de mama. Boletín de la sociedad médica del hospital municipal de emergencia del Oeste 1978; 13:57.

10- Bonadonna G, Vlagussa P. Adjuvant Systemic Therapy for Resectable. Breast cancer. J clin Oncol 1985; 3:259.

11- Cárdenas Sánchez J. Tratamiento sistemático Coadyuvante para c'ncer mamario operable. En: Torres Trujillo R. Tumores de mama: diagnóstico y tratamiento. México: Editorial Interamericana Mc. Graw-Hill, 1994:186.

12- De valle JC. Atalécio L E, Cortés Rezende M, Silveira J A, campos Soares J L. Quimioterapia adyuvante con CMF modificado no Cáncer Operable da mama: Resultdos de 4 años de seguimientos. Rev Braz Cancerol 1986; 34(4):287-293.

Del Editor:

LA REFERENCIAS

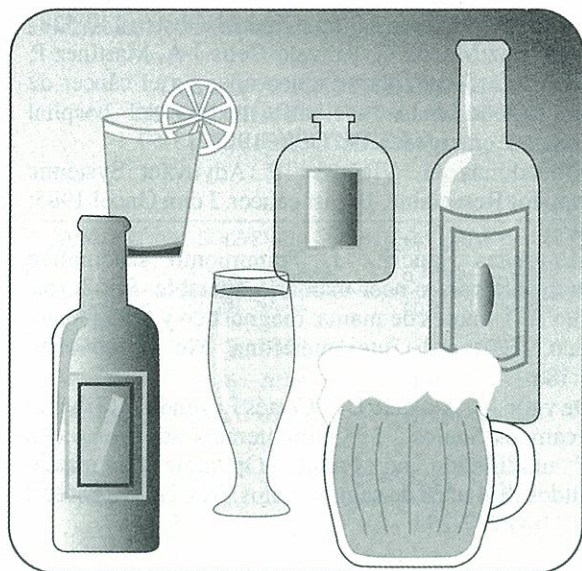
Las referencias constituyen una parte fundamental de un manuscrito científico. Las referencias seleccionadas por el autor reflejan su conocimiento del trabajo realizado por otros y que él ha consultado para realizar el suyo. Citar una referencia de una referencia, publicada previamente, sin revisar la publicación original es un mal método de investigación. Una publicación médica nunca debe citarse como referencia si el autor del nuevo manuscrito no la ha leído.

Los manuscritos con demasiadas referencias más que erudicción reflejan inseguridad. El hecho de leer una publicación mientras se está elaborando el manuscrito, no significa que deba ser citada como referencia solo deben incluirse aquellas que sean necesarias para dar al manuscrito, sustentando la información y los comentarios que se le atribuyen. Así como un buen párrafo no tiene palabras innecesarias, un buen manuscrito no tiene referencias innecesarias. La capacidad que tenga el autor para recolectar información es la clave del éxito de un trabajo científico.

Adaptado de: Am j Cardiol 1983; Mayo 1.



Modere su consumo de bebidas alcohólicas



Sociedad de Lucha contra el Cáncer
Guayaquil - Ecuador

El Cáncer se puede prevenir y se puede curar. Las posibilidades de curación son mucho mayores cuanto más temprano sea su diagnóstico.

Del Editor:

INSTRUCCIONES PARA CARTAS AL EDITOR

Las cartas al editor son consideradas para su publicación si tratan temas dentro de los lineamientos generales de "ONCOLOGÍA", o si comentan artículos de los números previos.

Las cartas deben escribirse a doble espacio sin exceder las 300 palabras. Se puede listar hasta cinco referencias bibliográficas y 1 figura o tabla. Por favor incluya datos completos del autor con su filiación, dirección, teléfono, fax o e-mail.

Nuestra dirección es:
Editor, Revista "ONCOLOGÍA"
Av. Pedro menéndez Gilbert
Apt. Postal No. 5255 ó 3623
Guayaquil - Ecuador

Fax: (593-4) 293366 - 287151
E mai: editor@solca.med.ec
jasanche@gye.satnet.net

Linfocitopenia T Periférica en Linfomas No Hodgkin. Un Estudio de Seguimiento.

Instituto Nacional de Oncología y Radiología. La Habana, Cuba.

*Dra. Gladis CC. Expósito Rodríguez (2),
Dr. María del C. Barroso Álvarez (3),
Dr. Carlos Díaz Salas (4),
Lic. Carlos Calderón Marín (5),
Lic. Marta Guerra Yi (6).*

1 Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle F y 29, Vedado. Plaza de la revolución. C.P 10400. Ciudad de La Habana, Cuba.
2 Especialista de 2do. Grado en Oncología. Investigador Auxiliar del Laboratorio de inmunología clínica. Unidad de Evaluación e investigación de productos Antitumorales (UEIPA).
3 Especialista de 2do. Grado en Oncología. Profesor Asistente de la Facultad de Medicina Manuel Fajardo de la Universidad de La Habana. J'Dpto. De Oncología médica.
4 Especialista de 2do. Grado en oncología. Instructor de la Facultad de Medicina. Servicio de quimioterapia clínica.
5 Licenciado en física Nuclear. Laboratorio de Química y Toxicología. UEIPA.
6 Licenciado en Matemáticas. Sección de investigaciones Clínicas.

ABSTRACTO

En los linfomas no Hodgkin se han reportado alteraciones fenotípicas/funcionales de las células efectoras de la respuesta inmune asociadas a su evolución. Fue nuestro propósito la evaluación pronóstica del comportamiento clínico de 70 pacientes a largo plazo, en relación con la Hipersensibilidad retardada cutánea a cinco antígenos y la cuantía de células T Cd3+, Cd4+, Cd8+ y Cd6+ periféricas determinadas al momento del diagnóstico. La prueba más alterada fue la cuantificación de linfocitos Cd3+, pues 43 pacientes presentaron niveles por debajo del límite inferior de la normalidad. Al comparar la evolución de estos con los 15 pacientes sin alteración, se identificó una asociación entre conteos normales y un curso clínico satisfactorio, dada por una mayor cantidad de pacientes donde el tratamiento fue exitoso, los cuales sobreviven y se mantienen en remisión. E, igualmente, una relación entre conteos bajos y una evolución desfavorable, por predominar los pacientes con progresión, recaídas, complicaciones letales, que han fallecido después de progresar o recaer y con actividad tumoral al último control, aunque ambas asociaciones no fueron significativas estadísticamente. Hubo un consecuente acortamiento de la sobrevida promedio a 10 años (6.2 vs 11.9). Concluimos que la linfocitopenia T Cd3+ + pretratamiento es un hallazgo frecuente y resulta ser un indicador de pobre calidad de vida a largo plazo en los linfomas no Hodgkin. Estos resultados apoyan la relación de estados de inmunosupresión con las enfermedades linfoproliferativas y destacan la función de los linfocitos T como células protagonistas de la respuesta antitumoral.

Palabra clave: Estudios Retrospectivos, Pronóstico. Linfoma no Hodgkin. Linfocitos T. Calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

El pronóstico de los pacientes con linfomas no Hodgkin (LNH) preocupa por la tendencia a una alta frecuencia de enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, progresión rápida, recurrencias, e infiltración medular

Correspondencia y Separatas:

Dra. Gladis Expósito
Instituto Nacional de Oncología y Radiología
Calle J No. 208 apto 1 entre Línea y 11. Vedado
Ciudad de La Habana, Cuba C.P. 10400.

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

Phenotypic/functional alterations of immune response are associated to clinical evolution in non Hodgkin's lymphoma patients. Cutaneous delayed hypersensitivity test and the quantitative analysis of peripheral Cd3+, Cd4+, Cd8+ and Cd6+ cells were performed in 70 patients. The aim of this study was to relate these results with the long-term clinical behaviour. The most relevant test Cd3 quantification, therefore, 43 patients had low values. Comparing the evolution of these patients with the clinical course of 15 patients without alteration, an association was identified between normal counts and a satisfactory evolution, explained for a greater quantity of patients successfully treated or in remission maintained or survivors. And, equally, a relation between low counts and unfavorable course, on account of to predominate patients with progression, relapses, lethal complications, which had died after progress or relapse and with tumoral activity at the last control, although both associations were not significant statistically. There was a consequent shortening of 10 years mean survival (6.2 vs 7.0) much more evident between series' survivors (9.7 vs 11.9). We conclude that pretreatment Cd3+ T lymphopenia is a frequent found result and it's an indicator of a poor quality of life to long-term in non-Hodgkin lymphomas. These results support the relation of immunosuppression states with the lymphoproliferative diseases and detach the T cell function as protagonist of antitumoral response.

Key words: retrospective studies. prognosis. non-hodgkin lymphomas. t lymphocytes. quality of life.

(conversión leucémica) o del sistema nervioso central. Dos de las posibles causas determinantes de la respuesta al tratamiento y de la duración y calidad de la sobrevida (Sv) son las características del hospedero entre las que se mencionan la edad, inmunocompetencia, estado nutricional y las enfermedades concurrentes entre otras; y la interacción tumor-hospedero, donde las alteraciones inmunes influyen en el curso clínico hacia el control o la diseminación de la enfermedad.

Recientemente se propuso un índice pronóstico internacional (IPI) para los LNH agresivos, que toma en cuenta cinco parámetros (edad mayor a 60 años y menor a 60, etapa clínica por Ann Arbor I o IV, concentración sérica de LDH mayor que el nivel normal vs menor el



nivel normal, ningún extraganglionar afectado vs dos o mas, y el "performance status" según Easter Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ó 1 vs mayor que 2). El IPI ha logrado un consenso tan amplio que hoy se está utilizando también en pacientes con linfomas de bajo grado de malignidad (1).

En lo que respecta a la inmunidad, ciertos factores pronósticos independientes se han identificado, por ejemplo, las alteraciones fenotípicas/funcionales de las células que participan en la respuesta inmune (2,3). Otros factores inmunológicos reportados con implicaciones pronosticas son la expresión de los antígenos HLA-DR (4), la presencia de linfocitos T infiltrantes en tumores de estirpe B (5,6), la concentración de IL-6 en suero (7), así como la expresión de las moléculas de adhesión Cd44 (8), Cd56 (antiguo N-CAM) (4,9) y Cd22 (4,10).

En nuestra experiencia (11) la media de las determinaciones de células Cd3+ periféricas en pacientes portadores de un LNH fue estadísticamente diferente a la de los controles sanos (p mayor 0.001). Este marcador se expresa unido al receptor de la célula T en forma de complejo TCR/CD3 brinda una estructura a partir de la cual, después del contacto con el antígeno, las células T son activadas mediante una señal de traducción. Con esta información previa, nos propusimos la evaluación pronostica del comportamiento clínico de la enfermedad a largo plazo, con relación a la expresión de los antígenos leucocitarios Cd3, Cd4, CDD8 y Cd6 en la superficie de los linfocitos T, y el análisis funcional de las subpoblaciones Cd4+ y Cd8+ efectoras del inicio de las reacciones de Hipersensibilidad Retardada cutánea (HRC) al momento del diagnóstico. Se hizo énfasis en el análisis de la comparación entre los valores bajos y normales del Cd3 por haber resultado el más alterado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Evaluación Inmunitaria

Para identificación y conteo de célula T Cd3+, 4+, 8+ y 6+ la sangre fue colectada previamente a la ejecución de las pruebas cutáneas y los linfocitos separados según el método de Boyum. El tipaje se logró por inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales generados en el centro Inmunológico Molecular de La Habana mediante microscopía de fluorescencia, y los resultados se presentan en valores relativos sobre 200 células y no en absolutos, porque al grupo de control no se le realizó leucograma para su calculo. En la evaluación de la HRC los antígenos empleados fueron PPD/RT-23 (2UT) del Instituto de Sueros de Copenhagen; toxoplasmina procedente del instituto de sueros y vacunas de Praga; histoplasmina, candidina y tricofitina obtenidos del Hospital "Calixto García" de La Habana, en forma de extractos concentrados (diluidos 1:100 en PBS). Se utilizo la técnica de Mantoux según método de la OMS y se considero en anergia al paciente incapaz de responder al menos a un antígeno del panel. Estas pruebas fueron realizadas por la misma persona. Los valores de referencia fueron obtenidos de 23 individuos aparentemente sanos, bajo las mismas condiciones experimentales.

Características de los pacientes

Con el fin de conducir un análisis retrospectivo del valor pronóstico de los marcadores inmunológicos citados, se realizó la búsqueda de información en las historias clínicas del Instituto Nacional de Oncología Radiobiología (INOR) con diagnóstico probable de LNH, durante el periodo comprendido entre los meses de marzo de 1984 y 1990. Se seleccionaron 70 pacientes cuyas características son las siguientes: adultos sin límite de edad; con diagnóstico de LNH confirmado en el INOR; que no habían recibido tratamiento oncoespecífico previo, salvo cirugía diagnóstica o de estadiamiento; en cualquier etapa clínica y que fueron tratados y seguidos en nuestro centro. No aceptamos 29 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión antes detallados, o por antecedentes de enfermedades cardiovasculares, pulmonares o neurológicas severas o descompensadas, así como de enfermedades sépticas recientes. La edad promedio fue 51.2 años (16-84). Se empleó la clasificación de Rappaport modificada para determinar la variedad histológica y a partir de ella se reclasificaron según grados de malignidad equivalentes a la formulación de trabajo adoptada por la OMS. Predominó un patrón difuso en 38 pacientes y la variedad más frecuente correspondió al Linfoma linfocítico pobremente diferenciado difuso (24.2%) seguido por el linfoma mixto difuso (14.2%). Prevalcieron los LNH de grado intermedio de malignidad (42.8%). Más del 70% de la muestra se diagnosticó en etapas tardías (41.4% en III y 31.4% en IV) según la clasificación Ann Arbor. El tratamiento de elección fue la quimioterapia (QT) sola o combinada con radiaciones ionizantes en 61 pacientes. Los esquemas citotóxicos más utilizados fueron CHOP (modificado), COP y Bleo-CHOP (6-8 ciclos). Sólo recibieron tratamiento con Co 60 los casos con enfermedad muy voluminosa o en sitios santuarios. Se define la remisión completa (RC) como la desaparición total de la evidencia clínica de enfermedad por al menos un mes, y la progresión (P) como el aumento mayor 25% del tumor. Un 61.4% (43 pacientes) alcanzó la RC. El status vital se verificó mediante un sistema de seguimiento mixto que mostró sólo un 4.2% de los pacientes sin noticias. El tiempo de observación promedio de la serie fue 8.18 años de seguimiento (11/26) para disminuir gradualmente su presentación a partir del tercero. Los pacientes en recaída, remisión parcial o P recibieron tratamiento individual. En las tablas VI y VII se muestra la frecuencia de pacientes según los datos seleccionados para el estudio de Sv.

Procesamiento de los datos registrados

Con los resultados de la evaluación inmunitaria y los datos de interés (sexo, edad, tipo histológico, etapa clínica, presencia de síntomas constitucionales, respuesta al tratamiento inicial, complicaciones por la terapia o sepsis concurrentes que no remitieron con tratamientos médicos actividad tumoral intermedia o final en el periodo de observación, Sv libre de enfermedad y Sv), se diseño una base de datos usando el sistema dBASE III+.

La distribución de frecuencias absolutas y relativas de las variables y sus categorías fue tabulada para proceder a la determinación de la relación de dependencias entre ellas utilizando la prueba X2 (chi cuadrado). El cálculo de las

curvas de probabilidad de sobrevida a 10 años (Sv 10) se obtuvo por el método de Kaplan-Meier y la comparación de éstas por los métodos Log-Rank y Breslow. El análisis fue realizado según el paquete estadístico SPSS para windows versión 6.0.

RESULTADOS

El estudio resaltó que el 61.4% de los pacientes presentó niveles de células Cd3+ por debajo de las cifras de los controles; los cuales se producen más bien a expensas de la escasez de células Cd4+ que de Cd8+. Con relación a los linfocitos Cd6+, prevalecen los valores normales sobre los alterados (Tabla I).

Tabla I. LNH. RESUMEN DE LA DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN CONTEOS RELATIVOS DE CÉLULAS T PERIFÉRICAS

Marcador	CD3+		CD4+		CD8+		CD6+	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Bajo	43	61.4	29	41.2	19	21.7	18	25.7
Normal	15	21.4	29	41.2	35	50.0	31	44.2
Alto	7	10.0	7	10.0	9	12.9	6	8.6
Ignorado	5	7.1	5	7.1	7	10.0	15	21.4

Rango normal del % de células T

CD3+ 64-74
CD4+ 42-50
CD8+ 18-28
CD6+ 50-70

Frec.= Frecuencia de pacientes
%= valores porcentuales sobre el gran total (n=70)

En lo referente a la HRC, 76% de los pacientes respondió a la prueba a diferencia del control sano donde la tasa de respuestas fue 100%.

Se analizó el comportamiento de la evolución clínica según el número de células Cd3+ salvo en el caso de estar aumentado, por ser sólo siete los pacientes en esta situación. Entre los 15 (21.4% del total) con valores de

Tabla II. LNH DATOS SOBRESALIENTES DURANTE EL CURSO CLÍNICO EN FUNCIÓN DE LA CUANTÍA DE CÉLULAS T Cd3+

	N	CD8+		CD6+	
		Ptes.	%	Ptes.	%
Remisión Completa	43	12	80.0	24	55.8
Remisión Completa	24	8	53.3	12	27.9
Sobrevivientes	34	10	66.6	15	34.8
Progresión	23	3	20.0	15	34.8
Recaída	26	4	26.6	17	39.5
F. Entre los que regresaron	21	3	20.0	13	30.2
F. Entre los que recayeron	11	2	13.3	8	18.6
F. Por otras complicaciones*	5	0	0	5	11.6
Actividad a la última noticia	29	4	26.6	20	46.5
Totales	70	15		43	

Ptes.= Pacientes; F=fallecidos;
* = Dato excluido de la comparación;
%= valores porcentuales sobre el total de pacientes con CD3 normal o bajo según el caso. Prueba X² p=0,3

Cd3+ normales, 12 lograron RC, para 8/12 la RC fue continua, y 10 sobreviven. En cambio 15/43 pacientes linfocitopénicos presentaron P tumoral, 17 recayeron, 13 fallecieron después de progresar y 8 después de recaer; y al final 20 estaban activos, resultando la comparación de las frecuencias de pacientes en función de estos eventos no significativa estadísticamente (Tabla II).

Los fallecimientos por otras complicaciones contaron con dos sepsis de localización pulmonar, dos generalizadas (a Torula en uno y a germen sin especificar en otro) y una radiógena, cuyas características relevantes aparecen en la Tabla III.

Tabla III. LNH CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNIDAD DE LOS PACIENTES CON COMPLICACIONES LETALES

Características clínicas	Neumonía	Bronco-Neumonía	Torulosis Generalizada	Sepsis Generalizada	Radiógena
Sexo/edad	F/74.	F/67	M/37	M/40	F/84
Rappaport	LM (d)	LH (n)	LLPD (n)	LLPD (d)	LH (n)
WWF	Intermedio	Intermedio	Bajo	Intermedio	Intermedio
Etapas	IV	III	IV	I	II
Subetapas	Ignorada	B	B	A	Ignorada
Extragen.	No	No	No	Lengua	Amígdala
Tto. Inicial	QT	QT	QT	QT	Co
Resp. Al tto.	Progresión	No pertinente	Progresión	No pertinente	Estabilización
Sv (meses)	48	5	3.5	1	11
CD3 (%)	33 (bajo)***	56 (bajo)*	55 (bajo)*	37 (bajo)***	47 (bajo)**
CD4 (%)	50 (alto)	NR	40 (normal)	22 (bajo)***	31 (bajo)**
CD8 (%)	41 (alto)	16 (bajo)*	11 (bajo)**	8 (bajo)***	29 (normal)
CD6 (%)	NR	NR	34 (bajo)**	26 (bajo)***	60 (normal)

LM= Linfoma mixto; (d)= difuso; LH= Linfoma histiocítico; (n)=nodular; LLPD=Linfoma linfocítico pobremente diferenciado; WWF=WHO Working Formulation; Extragen.= Presentación extraganglionar; Resp. Al tto.= Respuesta al tratamiento; QT= quimioterapia; Sv= sobrevida; NR= no realizado; * alteración leve, ** moderada, *** severa.

El paciente de la neumonía presentó la linfopenia más severa. El de la bronconeumonía había sido transfundido tres días antes del estudio. El de la sepsis generalizada fue el único en Etapa I que falleció.

Tabla IV. LNH GRUPO DE PACIENTES FORMADOS SEGÚN LAS VARIABLES ASOCIADAS SIGNIFICATIVAMENTE A LA CUANTÍA DE CÉLULAS Cd3+

		n	CD3+				Valor P<
			Bajo	Normal	Alto	Ignorado	
SEXO	Femenino	33	21	3	4	5	0.01
	Masculino	37	22	12	3	0	
CD4+	Bajo	29	22	2	2	3	0.04
	Normal	29	16	9	3	1	
	Alto	7	2	3	1	1	
	Ignorado	5	3	1	1	0	
CD6+	Bajo	18	13	5	0	0	0.001
	Normal	31	21	6	3	1	
	Alto	6	0	1	4	1	
	ignorado	15	9	3	0	3	
Activo UN/ Vivos	Si	3	3	0	0	0	0.02
	No	27	13	10	4	0	
	Ignorado	4	2	0	0	2	

Prueba X² p< 0,5 significativa
Activo UN/Vivos = actividad tumoral a la última noticia en sobrevivientes

Los cuatro posibles resultados de la variable Cd3 fueron interrelacionados con las demás variables y sus condiciones, mostrándose sólo asociados significativamente a: sexo, Cd4, Cd6 y a la actividad tumoral al final del seguimiento en el grupo que sobrevive (Tabla IV). Entre las 36 muertes registradas, 25 pacientes fallecieron por recurrencia del cáncer, uno por infiltración medular y 10 por causas ajenas o desconocidas. Su relación con los conteos Cd3 se aprecia en la Tabla V destacándose 17 casos con niveles bajos fallecidos en actividad, y 10 pacientes con valores normales que permanecen vivos e inactivos.

Tabla V. LNH. RELACIÓN CD3 / ESTADO ACTUAL ACTIVIDAD TUMORAL

Pacientes según Conteo Cd3	SOBREVIVIENTES			FALLECIDOS	
	En actividad	Actividad Ignorada	Libre de Tumor	En Actividad	Actividad Ignorada
Bajo	3	1	14	17	8
Normal	0	0	10	4	1
Alto	0	0	4	2	1
Ignorado	0	2	0	3	0
TOTALES	3(4.4)	3(4.4)	28(40)	26(37)	10(14.2)

()= Valores porcentuales sobre el gran total (n=70)

A los 10 años, la Sv global acumulativa de la serie fue 49.4% (Tabla VI). Los factores verdaderamente influyentes fueron: etapa clínica (p mayor 0.004), respuestas al tratamiento, recaída y actividad tumoral a la última noticia (UN) (todos p mayor 0.0001). La HRC y el fenotipo no marcaron diferencias notables entre sus curvas de Sv 10 pero se observó que los pacientes en

Tabla VI. LNH PREDICCIÓN DE LA SOBREVIVENCIA A LARGO PLAZO

Datos clínicos	Categoría	Pacientes		Probabilidad Sv10	
		N	%	%	Valor p
	Todos	70	100.0	49.4	-----
SEXO	Femenino	33	47.1	41.0	0.37
	Masculino	37	52.8	56.0	
EDAD (años)	≤55	36	51.4	57.0	0.12
	>55	34	48.5	40.0	
TIPO HISTOLÓGICO	Nodular	20	28.6	45.0	0.79
	Difuso	38	54.3	43.0	
GRADOS MALIGNIDAD	Bajo	21	30.0	56.0	0.43
	Intermedio	30	42.8	45.0	
	Intermedio o alto	10	14.2	30.0	
	Alto	5	7.1	40.0	
ETAPA CLÍNICA	I	9	12.8	87.0	0.004*
	II	10	14.2	62.0	
	III	29	41.4	51.0	
	IV	22	31.4	25.0	
SÍNTOMAS GENERALES	A	53	75.7	52.0	0.18
	B	5	7.1	30.0	
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Remisión completa	43	61.4	74.0	0.0000**
	Remisión parcial	1	1.4	Cens.*	
	Estabilización	1	1.4	0.0	
	Progresión	23	32.8	5.3	
RECAÍDA (% sobre pacientes con RC)	No	25	58.1	96.0	0.0001**
	Si	18	41.8	44.0	
ACTIVIDAD TUMORAL A LA UN	No	28	40.0	0.0	0.0000**
	Si	29	41.4	11.0	

Las categorías ignoradas se omiten de la tabla y los % de pacientes fueron calculados en 70.
Respuesta al tratamiento no pertinente en dos pacientes por sepsis;
Censurado=continúa vivo;
RC=Remisión Completa; UN=última noticia; *p<0.05 ** p< 0.001

energía o con linfopenia T (Cd3+, 4+ y 8+) tendieron a presentar tasa inferiores a las obtenidas en los grupos donde esos resultados fueron normales (Tabla VII). También la duración promedio de la Sv en el grupo con conteos bajos fue más corta que la de los pacientes con conteos normales (6.23 vs 7 años); así como el ILE (4.02 vs 6.27 años) aunque las posibilidades desventajas en la Sv libre de enfermedad están aún por constatar.

Tabla VII. LNH. PREDICCIÓN DE LA SOBREVIVENCIA A LARGO PLAZO SEGÚN PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS

Datos de Laboratorio	Categoría	Pacientes		Probabilidad Sv 10	
		N	%	%	Valor p
CONTEO DE CD3*	Bajo	43	61.4	42.0	0.26
	Normal	15	21.4	66.0	
	Alto	7	10.0	57.0	
	Ignorado	5	7.1	57.0	
CONTEO DE CD4*	Bajo	29	41.4	47.0	0.50
	Normal	29	41.4	51.0	
	Alto	7	10.0	66.0	
	Ignorado	5	7.1	20.0	
CONTEO DE CD8*	Bajo	19	27.1	42.0	0.49
	Normal	35	50.0	57.0	
	Alto	9	12.8	38.0	
	Ignorado	7	10.8	42.0	
CONTEO DE CD6*	Bajo	18	25.7	52.0	0.82
	Normal	31	44.2	46.0	
	Alto	6	8.5	33.0	
	Ignorado	15	21.4	59.0	
HCR a los antígenos de memoria	Bajo	44	62.8	53.0	0.45
	Ausente	14	20.0	45.0	
	Ignorada	12	17.1	50.0	

HCR= Hipersensibilidad retardada cutánea.

DISCUSIÓN

La reducción de la población OKTT3+ y de la subpoblación OKT4+ reportada con anterioridad, incluso en ganglios linfáticos con LNNH (1) fue reproducida en estudio sugiriendo un defecto de la inmunidad que quedó menos expresados por la repuesta de HRC, al no ser ésta tan disímil con respecto al grupo de referencia. La relación numérica presentada en las Tablas II, III y IV es por si misma bastante expresiva, sin embargo, será comentada. En la Tabla II se aprecia la correspondencia entre los porcentajes más altos de pacientes con conteos normales y un curso clínico favorable y viceversa ya que los eventos adversos intermedios o finales del periodo de observación allí detallados, que son más frecuentes entre los linfopénicos, determinaron un predominio de fallecidos sobre los sobrevivientes (25 vs 18; Tabla V) un acortamiento de la duración de la primera RC en comparación con el grupo de valores normales (6.28 vs 9.8 años). En la Tabla III se muestra que los cuatro casos con linfopenia y complicaciones sépticas graves tenían edades que oscilaban entre 37 y 34 años, por lo que no se explica que sus Sv cortas (1-48 meses) fueran atribuidas a pertenecer al grupo de más de 65 años, considerado como el de peor pronóstico en términos de edad (12). En todos

ellos hubo variaciones en las subpoblaciones Cd4+, 8+ y 6+ prevaleciendo en las subpoblaciones CD4+,8+ 6+ prevaleciendo las alteraciones por defecto. Un perfil inmunológico semejante se vio en otro paciente de 84 años que sufrió una complicación radiogénica grave, lo cual permite plantear un compromiso en la inmunidad acentuado por la acción mielosupresora aguda secundaria al tratamiento impuesto, aunque fuera inconcluso, acorde a lo descrito por Bodey (13) desde 1976. Este deterioro inmune parece haber sido responsable del fallecimiento de los cinco pacientes ya que en ellos no hubo uniformidad de etapa avanzada (12), histología de intermedio o alto grado (14), presencia de síntomas B (15) o presentación extraganglionar, consideradas como indicadoras de mal pronóstico (16,17). Y en la tabla IV puede verse que la estrecha relación entre las variables Cd3 y sexo se explica por un claro predominio de la proporción de hombres con conteos normales en comparación a las mujeres (32% vs 9%), y a la inversa al prevalecer ésta últimas con cifras disminuidas de CD3+(64% vs 59%). Que la asociación entre la cuantía de la población Cd3+ y de las subpoblaciones Cd4+ Cd6+ parece deberse a que altos porcentajes de pacientes (75.8 y 72.2% de los subgrupos con conteos bajos de Cd4+ 6+) comparten con el Cd3dicha alteración. La relación con la actividad tumoral a la UN en los sobrevivientes, está en consonancia con la concentración de pacientes (n=10) con niveles normales de Cd3+ que están inactivos pese a que dos hablan recaído; y por otra parte, con la del subgrupo de 18 pacientes con linfocitopenia Cd3+ donde si se observó recaída en tres de ellos. Al parecer esta relación entre los fallecidos no se detecta porque sucede que 22/23 pacientes que hicieron P estaban III o IV, y de ellos 20 fallecen, lo cual reafirma la independencia de los conteos Cd3+ y las etapas clínicas y subraya la influencia de la extensión de la enfermedad sobre la actividad final (12). Al momento del corte tenemos documentadas 36 defunciones (Tabla V). Entre los fallecidos la Sv promedio, si valores Cd3 normales, fue sólo ligeramente mayor que si aquellos fueron bajos (7 vs 6.23 años) posiblemente porque las recaídas, aunque más frecuentes entre los linfopénicos, fueron exitosamente tratadas y no influyeron en la duración de la Sv. La duración de la Sv promedio de los 24 pacientes aún en RC es de 11.3 años, semejantes a la de los sobrevivientes con Cd3 normal (11.9 años) que fue la máxima observada en este estudio. Uno de los nueve pacientes en etapa I falleció por sepsis generalizada, los restantes no presentaron recaída y proporcionaron una probabilidad de Sv de un 87% (Tabla VI). A medida que fue más extendida la enfermedad en sus inicios la probabilidad de sobrevivir declinó. Este gradiente de Sv según la etapa está acorde a lo reportado también a corto (18) y a mediano plazo (19). Y el comportamiento con relación a la respuesta el tratamiento ha sido semejante al descrito (15) para una serie con LNH de alto grado en estadios II-IV. Según la reaparición de la actividad tumoral fue igualmente el esperado, ya que si en la investigación antes señalada a la obtención de la RC fue el factor predictor de Sv más

significativo, en la nuestra la Tasa de Curación fue interpretada más bien dependiente del mantenimiento de la respuesta; y la Sv 10 global del 49.4% como resultado del número de pacientes en RC que recayeron (18/43) y de los 12 que fallecieron. La respuesta ausente de HRC y las alteraciones por defecto del fenotipo, excepto las de la subpoblación Cd6+, fueron condiciones con tendencia a presentar tasas de probabilidad de Sv10 inferiores a la de los grupos con resultados normales. Dichas diferencias en la probabilidad de esta Sv decrecen gradualmente según los parámetros Cd3, Cd8 y Cd4, en ese orden de frecuencias (Tabla VII). Estratificados nuestros pacientes de acuerdo a la presencia o no de linfopenia Cd3 y, a su vez, cada grupo en vivos y fallecidos, se encontró que en el de Sv promedio más prolongada (11.9 años) los parámetros más representativos fueron RC y conteos de Cd3+ normales en el 100% de sus integrantes, no aparición de complicaciones letales, signos clínicos de recaída en sólo 2/10 pacientes y control de la actividad tumoral al final del período. No desconocemos que las implicaciones pronósticas pudieron haber sido otras si los valores absolutos de las poblaciones evaluadas hubieran estado disponibles.

CONCLUSIONES

A) El número de células Cd3+ resultó ser un indicador de la calidad de vida a 10 años en los LNH. Los valores dentro de la normalidad estuvieron relacionados con infrecuentes recaídas tempranas, excepcionales recaídas tardías y ausencia de complicaciones letales.
B) El conjunto de resultados inmunológicos podría ayudar a seleccionar pacientes con LNH para realizar trasplante de médula ósea como consolidación del tratamiento inicial, pues definen grupos de mal pronóstico a pesar de alcanzar la remisión completa.

AGRADECIMIENTO

A todos los pacientes por la confianza depositada en nosotros, a la Lic. Alicia González así como a las técnicas Miriam Zaldivar y Beatriz Rodríguez por su valiosa colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N. Et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced Follicular lymphomas. Final analysis of survival and in the group d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 trial. J Clin Oncol 1998; 16:2332-8.
2. Anderson TC, Jones SE, Soehnlen BJ. Immunocompetence and malignant lymphoma. Cáncer 1981;48:2702-9.
3. Lindemaim C S-N, Biberfeld P,Bjorkholm M. Et al. Longitudinal studies of blood lymphocyte functions in non-Hodgkin lymphoma. Eur J Cáncer Clin Oncol 1983; 19:747-55.
4. Grogan TM, Miller TT. New biologic markers in non-Hodgkin's lymphomas. Haematol Oncol Clin North Am 1991; 5:925-33.



5. Cohen DJ, Lotze MT, Roberts JR. The immunopathology of sequential tumor biopsies in patients treated with interleukin-2: correlation of response With T-cell infiltration and HLA-DR expression. Am J Pathol 1987; 129:208-11.
6. Lippman SM, Spier CM, Miller TP. Tumor infiltrating T-lymphocytes in Bcell diffuse LCL related to disease course. Mod Pthol 1991; 3: 361-5.
7. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F et al. Serum IL-6 levels correlate With prognostic in diffuse large-cell lymphoma. J Clin Oncol 1995; 13: 575-82.
8. Horst E, Meijer CJLM, Radarzhiewicz T. Adhesion molecules in the prognosis of CLCL. Expression of a lymphocyte homing receptor (Cd44), LFA-1 (CD 11a/18) and ICAM-1 (CD 54). Leukemia 1990; 4:595-9.
9. Kem WF, Spier CM, Grogan TM. N-CAM positive peripheral T-cell lymphomas: a rare variant with a propensity for unusual sites of lymphomas: a rare variant with a propensity for unusual sites of involvement (abstract). Lab Invest 1991;64:75A.
10. Le Beau MM. Chromosomal abnormalities in non-Hodgkin's lymphomas. Semin Oncol 1990; 17:20-9.
11. Expósito G, García CA, Barroso María del C. Disminución de los linfocitos T Cd3+ de sangre periférica en pacientes con linfomas. Rv club Oncol 1994;10:40-4.
12. Coiffier B, Glsselbrecht C, Vase JM. Et al. Prognostic index that could identify patients requiring a more

- intensive therapy. J Clin Oncol 1991; 9:211-19.
13. Bodey GP (Ed). Infections complications in haematological diseases. Clinics in Haematol 1976; 5: 227-469.
 14. Simon R, Durrieman S, Hoppe RT, Bonadona G. Et al. The non-Hodgkin lymphoma pathologic classification project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin lymphoma. Ann int Med 1988; 109: 939-45.
 15. Steward WP, Todd IDH, Harris M. Et al. A multivariate analysis of factors affecting survival in patients with High-grade Histology non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Cancer Clin Oncol 1984; 20:881-9.
 16. Soriano JL, Galán Y, Luaces P. Col. Modelo pronostico de supervivencia en pacientes con Linfomas no Hodgkin. Rev club Oncol 1996; 12:76-84.
 17. Cabanillas F, Smith T, Bodey GP. et al. Nodular malignant lymphomas factors affecting complete response rate and survival. Cáncer 1979; 44: 1983-9.
 18. Gronowitz JS, Hagberg H, Kallander CFR & Simonsson B. The use of serum deoxythymidine kinase as a prognostic marker, and in the monitoring of patients with non-Hodgkin's lymphoma. Br J Cáncer 1983;47:487-95.
 19. Lindemalm C S-N, Biberfeld P, BjorKholm M. Et al. Immunodeficiency and prognosis in patients With non-Hodgkin lymphoma. Acta radiologica (Oncol) 1985; 24: 159-65.

Del Editor:

PUBLICACIÓN DUPLICADA

El standard de una publicación científica dicta que los artículos originales enviados para publicación no han sido publicados previamente ni están siendo considerados simultáneamente para su publicación en otra revista científica periódica. Los autores que envíen artículos para ser considerados en "ONCOLOGÍA" serán recordados de este requerimiento al firmar la carta de exclusividad y la de cesión de los derechos de autor sobre la publicación enviada. La duplicación de una publicación es contraria a la ética que gobierna la disseminación de la información científica y los autores de trabajos científicos deben estar conscientes de que esta conducta es inaceptable.

Temas de Actualidad

Análisis de Tres Diferentes Métodos para el Diagnóstico de la Infección por Helicobacter Pylori.

"Servicio de Gastroenterología ION-SOLCA."

Dr. Aldo Quingalahua F. (1)

Dr. Juan Tanca C. (2)

Dr. Francisco Mendoza J. (3)

Dr. Ernesto Paladines P. (3)

Dr. Ivan Nieto O. (3)

Dr. Germán Reyes.

(1) Médico Post-gradista de Gastroenterología

(2) Jefe del servicio de Gastroenterología del Hospital de SOLCA

(3) Médico Gastroenterólogo del Hospital de SOLCA

(4) Director del Instituto de Biología Molecular Tropical de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

ABSTRACTO

Existen poco estudios que comparan los diferentes métodos de diagnóstico de Helicobacter Pylori, para analizar el valor de estas pruebas. Este trabajo tiene el propósito de analizar tres diferentes métodos de diagnóstico de H. Pylori como son la Histología, el test de ureasa y PCR.

Sesenta y un muestras gástricas tomadas mediante biopsia por endoscopia digestiva alta se analizaron con los tres métodos de diagnóstico ya mencionados. Mediante histología se determinó la presencia de H. Pylori en el 68% de los pacientes, el test de ureasa reportó 55.7% de positividad y mediante la técnica de PCR nos indica que H. Pylori estaba presente en la mucosa de estómago en el 77% de los casos.

Como conclusión se destaca que la técnica de amplificación de ADN específico de Helicobacter Pylori por PCR tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico de Helicobacter Pylori en pacientes con gastritis crónica, frente a la histología y al test de ureasa.

Palabra clave: H Pylori PCR

INTRODUCCIÓN

La infección por Helicobacter Pylori puede persistir por años y se la ha relacionado con cambios en la mucosa gástroduodenal, tales como gastritis crónica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, cáncer gástrico, tejido linfoido asociado a la mucosa (MALT), linfoma gástrico.

Correspondencia y Separatas:

Dr. Juan Tanca C.

Jefe del Servicio de Gastroenterología.

ION-SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo

Av. Pedro Menéndez Gilbert

Cdla. Atarazana

Telfs: 288088 - 281042

P.O.Box (09-01) 15028

Guayaquil - Ecuador

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

There are a few studies that compare the different methods for diagnosis of H. Pylori in order to evaluate the value of these test. The aim of this paper is compare three different methods for diagnosis of H. Pylori infection and these are: Histology, ureasa test and PCR. Sixty one gastric biopsy taken by endoscopy were analyzed with the three methods of diagnosis already mentioned. Through the histology the presence of H. Pylori was determined in 68.8% of the patients, the ureasa test reported 55.7% positive and through the PCR technique showed that H. Pylori was present in the gastric mucus in 77% of the cases.

Finally it stands out that the technique of ADN enlargement of H. Pylori in patients with chronic gastritis versus the histology and the ureasa test.

Key word: H Pylori PCR

Existen diversos métodos para el diagnóstico de H. Pylori. El uso de un método de diagnóstico, depende si el paciente requiere o no una endoscopia digestiva y de las facilidades de laboratorio. Hay métodos de diagnóstico no invasivo como son: urea, test serológico con la detección de niveles de anticuerpos IgG mediante ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay); y entre los métodos de diagnóstico invasivo se encuentran: La histología con detección de Helicobacter pylori, Ureasa test en especímenes de biopsia (CLO test), detección de DNA del helicobacter mediante PCR (polymerase chain reaction), cultivo.

Cuando la endoscopia es recomendada, a más de poder realizar los test basados en biopsia, la histología provee también información adicional como son el grado de inflamación, cambios pre-malignos de la mucosa gástrica. Recientemente existen nuevos métodos de diagnóstico que se están desarrollando como son detección de antígenos H. Pylori en heces, que todavía se está

evaluando su rol en el diagnóstico de la infección de H. Pylori.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes.- Sesenta y ocho pacientes fueron incluidos en este estudio, de acuerdo a los siguientes criterios: 1) referidos para endoscopia digestiva alta por síntomas de dispepsia, epigastralgia. 2) no tratamiento previo de antibioticoterapia, mínimo por cuatro semanas. 3) no tratamiento previo con inhibidores de la bomba de protones, mínimo por dos semanas. 4) no antecedentes de gastrectomía.

Endoscopia y biopsia: Durante la endoscopia los especímenes para biopsia fueron tomados acorde a la clasificación Sydney de gastritis: cuatro muestras de antro gástrico, dos para histología y dos para microbiología, y cuatro de cuerpo gástrico, dos para histología y dos para microbiología. En adición dos muestras se tomaron de antro, una para test de ureasa, y una para biología molecular (PCR); y dos muestras de cuerpo, una para test de ureasa y otra para PCR.

Se utilizó un video-gastroscopio y pinzas de biopsia marca OLYMPUS. El endoscopio y las pinzas de biopsia fueron lavados, limpiados y esterilizados siguiendo las técnicas recomendadas por el distribuidor del producto, después de cada endoscopia.

Histología.- Los especímenes de biopsia para histología fueron inmediatamente colocados en una solución de formol y transportados luego al departamento de patología, donde se los colocó en bloque de parafina para el posterior corte con micrótopo y poder ser valorado en microscopia habiéndosele primero realizado tinción con hematoxilina-eosina, para el examen morfológico y detección de Helicobacter pylori.

Test de ureasa.- El CLO test fue usado para el examen directo de actividad ureasa en los especímenes de biopsia. En principio, el test contiene un sustrato de urea que es desdoblado por la ureasa en dióxido de carbono y amonio, causando un cambio en el PH. El aumento del PH es detectado por un indicador rojo-fenol. Un espécimen de biopsia de antro y de cuerpo fue colocado en cada tubo de test. La reacción cromogénica fue leída 24 horas después de la incubación. Indicando positividad el cambio de color rosado.

PCR.- Las muestras para PCR fueron almacenadas en nitrógeno líquido y luego enviadas al Instituto de biología molecular de la Universidad Católica. La biología molecular fue empleada para detectar el DNA cromosomal de Helicobacter Pylori. La PCR se realizó con indicadores específicos del gen 16S ribosomal amplificando un fragmento de 109 pares de bases y detectado mediante electroforesis en geles de agarosa.

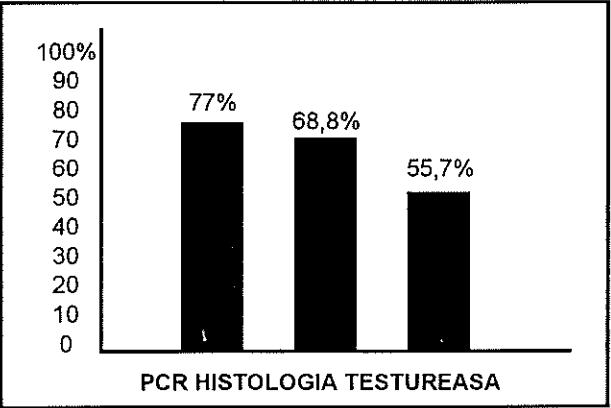
RESULTADOS

Los estudios de endoscopia digestiva alta se realizaron en 68 pacientes; se encontraron dos casos de adenocarcinoma gástrico, en los que en el informe histopatológico no reportan presencia o ausencia de H. Pylori. Un paciente no se pudo tomar muestra de biopsia, debido a que tenía como patología de base un cirrosis hepática con tiempos de coagulación prolongados. Hubo cuatro muestras no analizadas en biología molecular,

debido a que no se pudo extraer DNA de buena calidad o que no se pudo amplificar el DNA extraído. Por lo tanto siete pacientes se excluyeron del análisis final de resultados. El 65,5% de los pacientes eran de sexo femenino, el 35,5% restante eran de sexo masculino. La media de edad fue de 58 años, en un rango de 21-78 años. La histopatología en todos los pacientes reportó una gastritis crónica con algún grado de actividad inflamatoria que va desde leve a moderada, se reportaron también hiperplasia linfóide, foveolar, también se describieron algunos casos con metaplasia intestinal completa e incompleta y atrofia de la mucosa.

De 61 muestras gástricas de biopsia estudiadas, se obtuvo resultado positivo para helicobacter pylori por histología en 42, es decir una sensibilidad de 68,8%. La técnica de PCR nos indica que en 47 casos era positivo la presencia de H. Pylori, brindando una sensibilidad del 77%. El test de ureasa reporta en 34 pacientes positividad para la presencia de H. pylori, es decir una sensibilidad de 55,7%. (Gráfico 1).

GRÁFICO #1



Grupo A: treinta y un paciente con los tres test positivos.
Grupo B: Diez pacientes con dos test positivos y uno negativo. Nueve con histología y PCR positivo; un paciente con PCR y ureasa positivos con histología negativa.

Grupo C: Diez pacientes en los que dos test nos da resultado negativo, y uno de ellos positivo. Reportándose en dos de ellos el PCR y ureasa negativo, en dos histología y PCR negativos, y seis casos en los que la histología y ureasa fueron negativos siendo la PCR positiva.

Grupo D: En diez pacientes los tres test fueron negativos para H. Pylori (Tabla 1).

TABLA #1	PCR	HISTOLOGÍA	TEST UREASA
GRUPO A 31 pacientes	+	+	+
GRUPO B 9 pacientes 1 paciente	+	+	-
	+	-	+
GRUPO C 6 pacientes 2 pacientes 2 pacientes	+	-	-
	-	+	-
	-	-	+
GRUPO D 10 pacientes	-	-	-

DISCUSIÓN

Cuando un paciente requiere una endoscopia digestiva para valorar la presencia de Helicobacter pylori es importante tomar las muestras de biopsia no solo en antro, sino también en cuerpo gástrico, debido a que la bacteria puede estar presente en el cuerpo y no en el antro; como es reportado que ocurre después del tratamiento con inhibidores del bomba (1).

Aunque el cultivo es el patrón oro teórico, se ha observado que hay un excelente correlación con la identificación histológica; y es así que en la mayoría de los estudios la histología es el patrón oro real (2).

La histología reporta que la mayoría de los casos de gastritis crónica activa se asocian con H. Pylori y se ha destacado su relación con la cantidad de neutrófilos, pero en presencia de atrofia moderada a severa en especial cuando se acompaña de metaplasia intestinal la identificación del microorganismo es difícil (2).

Existen pocos estudios donde se comparan casi todos los métodos de diagnóstico de la infección de Helicobacter pylori (3).

Recientemente se ha descrito el uso de PCR en el diagnóstico de la bacteria en las muestras de biopsia de estómago, utilizando técnicas de biología molecular, por amplificación de DNA cromosomal específico de H. Pylori (4), (5).

La población de pacientes en el presente estudio consistió en aquellos con dispepsia, sin tratamiento previo para H. Pylori; y que la histología se reporta gastritis crónica con actividad inflamatoria de diverso grado.

La sensibilidad encontrada para la PCR (77%), es superior en relación a la sensibilidad de la histología (68,8%) y del test de ureasa (55,7%); lo que nos indica que la PCR puede diagnosticar más casos positivos de Helicobacter pylori en pacientes con gastritis crónica.

Ya que en la histología se obtuvieron siete casos negativos para H. Pylori, que si pudieron ser diagnosticados mediante PCR (grupos B y C); estos se pudieran considerar como falsos negativos para la histología.

Debido a que la PCR emplea primer específicos para el diagnóstico de H. pylori (16S RNA ribosomal), teóricamente la especificidad de la PCR sería del 100%; pero en este estudio la PCR en dos casos de falsos negativos para PCR. Se piensa que esto pudo haberse debido a una amplificación de ADN de mala calidad.

Los pacientes del grupo A, es decir 31, que tuvieron los tres test positivos, pueden ser considerados con certeza como positivos, así mismo los 10 pacientes en que no se reportó la presencia de la bacteria en ninguno de los tres test, pueden ser considerados como verdaderamente negativos, es decir aquellos del grupo D.

La utilización del mayor número posible de métodos

diagnósticos para la infección por H. Pylori aumenta la posibilidad de conseguir un diagnóstico positivo. (7). De 61 muestras gástricas de biopsia estudiadas, en 51 biopsias (tanto positivas como negativas); los resultados de PCR concordaron con los obtenidos con el método considerado como concuerdan con la histología.

Como conclusión se destaca que la técnica de amplificación de ADN específico de Helicobacter pylori por PCR, tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico de la presencia del microorganismo en pacientes con gastritis crónica, frente a la histología y al test de ureasa.

Este estudio tiene carácter descriptivo, ya que se necesitan nuevos estudios a gran escala teniendo como patrón de referencia en lo posible al cultivo ya que es el único método capaz de diagnosticar H. Pylori con certeza (3).

BIBLIOGRAFÍA

- Logaan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummett PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of Helicobacter pylori during treatment with omeprazole. Gut 1995; 36: 12-6.
- Fendrick MA, Hanhn RG, Marshall BJ, Peura Da, Nuckolls JG. Guide to diagnosing Helicobacter pylori infection in primary care. 1998; 3: 16-25.
- Andersen LP, Kiilerick S, Pedersen G, Thoreson AC, Jorgesen F. An analysis of seven different methods to diagnose helicobacter pylori infections. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 24-30.
- Valentine JL, Arthur RR, Mobley HL, Dick JD. Detection of Helicobacter pylori by using the polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1991; 29: 689-95.
- Clayton CL, Kleanthous H, Coates PJ, Morgan DD, Tabagchali S. Sensitive detection of Helicobacter pylori by using polymerase chain reactio. J Clin Microbiol 1992; 30: 192-200.
- Thoreson AC, Borre MB, Krogfelt Ka, Andersen LP, Elsborg L. Development of ribosomal 16S RNA primers for detection of Helicobacter pylori strains by polymerase for detection of Immunol Med microbiol 1995; 10: 325-33.
- Alarcón T, Domingo D, Sanz JC, Martinez MJ, Lopez M. Utilización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori en pacientes pediátricos. Enfermedades infecciones y microbiología clínica. 199; 395.
- Reilly TG, Poxon V, Sanders DS, Elliott TS, Walt RP. Comparison of serum, salivary, and rapid wole blood diagnostic test for Helicobacter pylori and their validation against endoscopy based test. Gut 1997; 40: 454-458.

De todas las enfermedades mortales, el Cáncer incipiente es el más probable de curar.

Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador



Correlación Imagenológica y Anátomo Quirúrgica de los Tumores Craneofaciales.

"Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana - Cuba."

Dr. Ivan Cuevas Veliz *
Dr. Miguel Azcue Bilbao. **
Dr. José Ramón Díaz Martínez **
Dr. Ivan Cuevas Perez. **
Dr. Luis Ferbeyre Binelfa. *

*Especialistas de I grado en Oncología. Cirujano de cabeza y cuello.
**Especialistas de II grado en Oncología. Cirujano de cabezas y cuello.

ABSTRACTO

Se realizo un estudio retrospectivo de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, el cual consistió en resecciones de tipo craneofacial, realizadas en el Instituto Nacional de Oncología de la Habana, con el objetivo de evaluar la correlación imagenologica y quirúrgica de los mismos. El estudio empleado con mayor frecuencia fue la tomografía Axial Computarizada, que se realizó en la totalidad de los casos, la Resonancia Magnética Nuclear fue realizada sólo en 3 pacientes. Para el abordaje de la lesión, la incisión más empleada fue la hemiconoral en 9 casos, 20,9% y la bicoronal- paralateronasal en 9 casos, 20,9%; cuando se requirió una vía para abordaje lateral del cráneo, fue utilizada la incisión preauricular-subtemporal en 5 pacientes. Las resecciones anatómicas mayormente realizadas, fueron las cráneo nasoastrales en 13 pacientes, 41,83%. La correspondencia imagenologica -anatomoquirúrgica, la evaluamos como satisfactoria, pues existió correspondencia total en el 86% de los pacientes tratados. Las localizaciones de mayor indica de falibilidad. Fueron las del peñasco temporal, en las que se obtuvo una correlación en el 50% de los casos.

Palabras claves: Cirugía craneofacial.
Tumores craneofaciales.
Correlación tumoral.

INTRODUCCIÓN

El éxito de las resecciones craneofaciales, entre otros factores, está condicionado al adecuado estudio pretratamiento, en el cual se haya podido precisar con exactitud la ubicación y extensión de la lesión, con lo cual se podrá trazar una estrategia en correspondencia con una adecuada ablación del tumor.

Correspondencia y Separatas:
Dr. Iván Cueva Veliz
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.
Calle Paseo # 201 apto. 71. Entre Línea y 11. Vedado.
Ciudad Habana. Cuba. C.P.10400.
Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

A retrospective study was made of patients that received surgical treatment with craniofacial resection at the Instituto Nacional de Oncología de la Habana, with the aim to evaluate the imagenologic and surgical correlation. TC was done in all cases and MRI in only 3 patients. The more used incisional approach was hemiconoral in 9 cases (20.9%) bicoronal para-lateronasal in 9 cases (20.9%); When a lateral approach was needed, a pre auricular subtemporal incision was made. (5 patients). The cranio-naso-antral resection was more freccuently done, (13 patients) 41.83%. The Imagenological-Surgical correspondence was satisfactory in 86% of cases. The higher index of failure was found (50%) in the petrosal temporal localization.

Key Words: Craniofacial Surgery
Carniofacial Tumors
Tumor Correlation

Los medios imagenológicos modernos tales como la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear, la angiografía por sustracción digital y otros, nos han permitido, a satisfacción, desarrollar las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de los tumores craneofaciales, no obstante, nos ha interesado conocer el grado de falibilidad imagenológica con respecto a nuestra casuística, o dicho de otra forma, el grado de correspondencia imagenológica. anatomoquirúrgica, para lo cual decidimos emprender su estudio retrospectivo utilizado la casuística de pacientes intervenidos quirúrgicamente por estos métodos a partir del año 1989.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se hizo un estudio retrospectivo utilizado los expedientes clínicos de los pacientes operados de resecciones

craneofaciales, 42 pacientes, así como los estudios imagenológicos de cada paciente.
Los parámetros objeto de estudio fueron los siguientes:
1.- Edad
2.- Sexo
3.- Estudios imagenológicos empleados.
4.- Localización anatómica.
5.- Anatomía patológica: A) Tipos histológicos. B) Estudio de los bordes de sección quirúrgica e infiltración meníngea.
6.- Vías de abordaje quirúrgico.
7.- Resecciones anatómicas y hallazgos anatomoquirúrgicos.
8.- Complicaciones postoperatorias.
9.- Análisis del grado de correspondencia imagenológica anatomo-quirúrgica.

RESULTADOS.

Se utilizó en el 100% de los casos solamente la tomografía axial computarizada, los otros métodos fueron empleados en ocasiones diversas. (Tabla 1).

TABLA 1 ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS EMPLEADOS

Table with 4 columns: ESTUDIOS, No., %. Rows include Estudios radiográficos simples (Cráneo, Mastoides, Senos perinasales, Orbita), Tomografía Axial computar., Resonancia magnética nuclear, Angiografía carotídea, Ultrasonidos, and Gammagrama.

La resonancia magnética nuclear resulta un estudio muy útil sobre todo para analizar la extensión tumoral a las partes blandas, no obstante, tan solo a 3 de nuestros pacientes se les realizo este estudio. La angiografía carotídea constituye un examen importante cuando se sospecha infiltraciones a la arteria carótida interna. Los tipos histológicos más frecuentes fueron el estesonuroblastoma y el carcinoma adenoquistico entre los malignos. Para el abordaje craneal se suele emplear la vía bicoronal o hemiconoral; mediante un osteotomía amplia del hueso frontal, accedemos a la fosa anterior. El componente facial resulta muy diverso, cuando no es posible efectuar toda la resección únicamente por vía craneal. En nuestra serie la vía más practicada fue la hemiconoral con 9 casos (20,9%) y la bicoronal.degloving, 6 casos (13,95), le siguen la bicoronal-degloving, 6 casos (13,95%) . La vía para la región lateral de cráneo fue la pre-auricular-subtemporal con 5 casos (11,62%). (Tabla 2). La incisión bicoronal en

TABLA 2 VIAS DE ABORDAJE CRANEOFACIAL

Table with 3 columns: VIAS, No., %. Rows include Hemiconoral, Bicoronal, Bicoronal-Degloving, Bicoronal-rinotomia lateral, Bicoronal-latero-nasoorbitaria, Bicoronal-paralateronasal, Bicoronal-paralateronasal-transmandibular, Periorbitario, and Pre-auricular-subtemporal.

combinación con la parateronasal fue la más emplea siguiendole la técnica llamada DEGLOVING. Esto está en correspondencia con la localización propiamente dicha, principalmente las lesiones nasoastrales y orbitarias. Realizamos resecciones cráneo-orbitario 19 (44.16%) y resecciones de temporal (peñasco) 6 casos (13.94%). Al considerar el tipo de resección practicada, tuvimos en cuenta el mayor volumen resecado de una determinada región para ubicarlas en uno y otro grupo, todo lo cual está en concordancia con la vía de abordaje empleada.

TABLA 3 RESECCIONES ANATÓMICAS

Table with 4 columns: 1, CRANEO-NASO-ANTRALES, No., %. Rows include a) Etmoidectomia, b) Etmoidectomia-maxilectomia medial, c) Etmoidectomia-maxilectomia total, d) Etmoidectomia- Seno frontal, e) Etmoidectomia-maxilectomia Medial fosa Infratemporal, F) Seno Frontal, TOTAL. Section 2: RESECCIONES CON COMPONENTE CRANEO ORBITARIO. Rows include a) Orbitectomia Superior, b) Orbitectomia lateral+fosa infratemporal, c) Orbitectomia medial+etmoidectomia, d) Orbitectomia medial+etmoidectomia+ Maxilectomia Medial, e) Orbitectomia total, f) Orbitectomia total+fosa infratemporal Y pterigomaxilar, g) Orbitectomia lateral+temporal+fosa Infratemporal, TOTAL. Section 3: RESECCIONES DEL TEMPORAL (PEÑASCO). Rows include a) Resecciones parcial del temporal, b) Resecciones subtotal del temporal, c) Resecciones subtotal del temporal + Angulo pontocerebeloso, TOTAL.

Las complicaciones se presentaron con poca frecuencia, siendo dos de ellas de carácter séptico y un caso de tromboembolismo pulmonar de carácter letal. En cuanto al grado de correspondencia imagenológica-anatomoquirúrgica, Tabla 4, lo evaluamos como

TABLA 4 CORRELACIÓN IMAGENOLÓGICA ANATOMOQUIRURGICA

	No.	%
ABSOLUTA	37	86.04
NO ABSOLUTA	6	14

satisfactorio, pues hubo correspondencia en el 86% y no la hubo en el 14%. Dentro de las localizaciones de más índice de falibilidad fueron las de peñasco del temporal pues este fue el 50%. (3 casos de 6). Tabla 5.

TABLA 5 NO CORRESPONDENCIA IMAGENOLÓGICA ANATOMOQUIRURGICA SEGÚN LOCALIZACIÓN TUMORAL.

	CASOS	%
FOSA ANTERIOR	3 de 37	8.11
HUESO TEMPORAL	3 de 6	50.0

De la misma manera se realiza el análisis de todos aquellos pacientes, en los cuales no existió concordancia imagenológica.

DISCUSIÓN

Se utilizó en el 100% de los casos solamente la tomografía axial computarizada. Los otros métodos fueron empleados en ocasiones diversas. La angiografía carotídea constituye un examen importante cuando se sospecha infiltración a la arteria carótida interna o para estudiar la vascularización tumoral. Todos los autores están de acuerdo que TAC, es el estudio fundamental quirúrgico craneo facial. Al menos se deben hacer estudios bidimensionales tanto en proyecciones axiales como coronales (1). Podemos afirmar que salvo excepciones, es posible abandonar los estudios radiográficos convencionales.

Las localizaciones más frecuentes fueron las del territorio naso-sinusal. Para el abordaje craneal se suele emplear la vía bicoronal resulta suficiente cuando la lesión no es muy extensa, y esta asienta en el seno frontal u órbitas (2,3). Se han descrito diversos procedimientos con respecto al componente transbasal de la fosa anterior (4,5,6), todos ellos buscando una mejor vía para el tiempo ablativo, o bien para evadir una determinada estructura anatómica o finalmente para lograr la realización de una determinada técnica reconstructiva. Se ha descrito un procedimiento, en inglés llamado DISSASSEMBLE descrito por Jackson (7) de la clínica Mayo y divulgado igualmente por Lauritzen (8), el cual en lo fundamental consiste en realizar osteotomías extrayendo en bloque un segmento craneal, para lograr exponer, luego resecar la lesión tumoral, para posteriormente colocar nuevamente dicho bloque mediante fijación rígida con mini-placas. Dicho método lo hemos practicado tan solo eventualmente,

puesto que este proceder en general estaría indicado fundamentalmente en lesiones muy bien localizadas. Como ha quedado anteriormente mencionado, la vía craneal más empleada por nosotros es la bicoronal, complementada con la paralateronasal en lesiones extensas, o DEGLOVING o transinusal según el caso, en lesiones más localizadas. Las técnicas llamadas DEGLOVING (9,10,11) que en lo esencial consiste en realizar una incisión en el surco gingivo labial Bilateral, y decolar los tejidos blandos del macizo facial hasta los rebordes orbitarios para posteriormente practicar la osteotomía nasooantral, para exponer el tumor. Este proceder ha sido practicado por nosotros en 6 casos pero, consideramos al igual que Shah, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (12) que la mejor vía para el acceso facial es la paralateronasal (Pherguson-Webber) ya que por dicha vía accedemos con gran facilidad a todo el territorio mediofacial.

Para el abordaje de tumores craneales laterales empleamos la incisión descrita por Sekhar y Cols (13) de la Universidad de Pittsburgh, subtemporal preauricular infratemporal, mediante la cual es posible acceder no solo a las regiones laterales y más mediales de la base del cráneo sino también a las fosas infratemporal y pterigomaxilar.

Realizamos resecciones cráneo-naso-antrales en 13 casos, al considerar el tipo de resecciones practicada, tuvimos en cuenta el mayor volumen resecado de una determinada región para ubicarlas en uno y otro grupo; todo lo cual está en concordancia con la vía de abordaje empleada.

Otras técnicas se han descrito para la exposición y ablación de tumores de fosa media y posterior, así como de las zonas mediales, incluyendo el seno cavernoso (14,15,16) pero en general, no superan en cuanto a exposición y en cuanto a la posibilidad de cambio de estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

1- Hillo DL, Hanks D J, Glesson M J, Cox T C, Strong A J: Accurate frameless registration of MRL and CT images of the head applications in planning surgery and radiation therapy. Radiology 1994; 191(2): 447-54.
2- Jackson I T: Advances in craniofacial tumor surgery. World. J. Surg 1986; 13(4): 440-53.
3- Rosen H M: Treatment of malignant cráneo-orbital tumors clinics in plastic surg 1987; 14(1): 137-62.
4- Janeka I P, Sekhar C: Surgical management of cranial base tumors. A report of 91 patients. Oncology 1989; 3 (3): 69-74.
5- Arita N, Mori S, Sano M, Hayakawa T, Nakao K, Kovai H: surgical treatment of tumors in the anterior skull base using the transbasal approach. Neurosurgery 1989; 24: 379-84.
6- Kawakami K, Yamanonchi Y, Kanamura Y, Matzunara H: and extensive transbasal approach to frontal skull base tumors. J. Neurosurg 1991; 74: 1011-13.
7- Jackson I T, Marsh W R, Bite V, Hide A H: craniofacial osteotomies to facilitate skull base tumors resection. British Jour Plast Surg 1986; 39: 153-60.

8- Lauritzen C, Vallfors B, Lilja H: Facial disassembly for tumor resection. Scand J plast reconstr surg 1986; 20: 201-06.
9- Panje W R, Dohrmann B J, Pitcoch J K, Sher N, weichsejbaum R, Sutton H O: the transfacial approach for combined anterior craneofacial tumor ablation. Arch otolaryngol head and neck surg 1989; 115(3): 301-07.
10- Regare A, Mathog R H: Surgery of Massine fibrous dysplastic and osteoma of the midface. Head and neck surg 1987; 9: 202-10.
11- Grime P D, Haskell R, Robertson I, Guillian P: transfacial acces for neurosurgical procedures. An extended role for maxillofacial surgeon (II). Max Fac Surg 1991; 20: 290-95.

12- Shanh J P: Color Atlas of the head and neck surgery. Orlando Ed. Grune and Stratton of the head and neck surgery. Orlando Ed. Grune and Stratton 1987: 138-39.
13- Arriaga M A, Brackmann D E, Hittselberg E: Extended middle fossa resection of petroclival and cavernous sinus neoplasms. Laryngoscope 1993; 103: 693-98.
15- Canalis AA, Martin N, Black K, Amirati M, Cheatham M, Bloch J, Brecker D P: Lateral approach to tumors of cranio vertebral junction. Laryngoscope 1993; 103: 343-49.
16- Fraioli B, Expósito V, Santoro A, Cantore G: Transmaxillo esfenoidal approach to tumors invading the medical compartment of the cavernous sinus. J Neurosurg 1993; 28: 63-69.

Del Editor:

CESIÓN - ASIGNACIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR

A La Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador SOLCA, Sede nacional Guayaquil.

La revista "ONCOLOGÍA" requiere de la firma de todos los autores y coautores como evidencia de transferencia, asignación y de traspaso de la posesión de los derechos de autor, exclusivamente a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer, del Ecuador SOLCA.

En caso de que uno de los coautores se haya cambiado de domicilio, usted puede reproducir una copia de este formulario para que dicho coautor firme por separado. Favor enviar una copia de esta página a nuestra oficina. El envío oportuno de este formulario con todas las firmas nos permitirá programar su artículo para su publicación.

J. Sánchez, Editor revista "ONCOLOGÍA"

Título del Artículo: _____

Teléfono del Autor: _____ Fax: _____

Nombre: _____ Firma: _____

Nombre: _____ Firma: _____

Nombre: _____ Firma: _____

Nombre: _____ Firma: _____

Nombre: _____ Firma: _____

Fecha de Cesión: _____

Nota: Sírvase escribir los nombres en caracteres de imprenta.

Revista "ONCOLOGÍA"
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Apt. Postal No. 5255 ó 3623
Guayaquil - Ecuador

Fax: (593-4) 293-366 / 287-151
E mail: editor@solca.med.ec



Homenaje Póstumo

En el mes de Enero el Cuerpo Médico del Instituto Oncológico Nacional recibió con incredulidad la noticia de la muerte del Doctor KLEBER SUAREZ VILLACRES, distinguido colega, médico y amigo que formaba parte del Staff Médico de SOLCA.

El Doctor Suárez se caracterizó por ser un brillante radioterapeuta dedicado al trabajo e investigación en el Instituto, fue un connotado amigo y presto servidor, por lo que el Consejo Directivo de la Revista Oncología rinde tributo y homenaje a este brillante colega y amigo expresando la más sentida nota de pesar a su distinguida familia por esta irreparable pérdida.



Dr. Kleber Suárez Villacrés

Nació el 9 de Junio de 1957 en Ancón provincia del Guayas, habiéndose incorporado a nuestro Instituto en el año de 1990, como médico residente en el servicio de Radioterapia. Luego por concurso de méritos ganó una plaza para la formación académica en la especialidad de Radioterapia en el Instituto Oncológico Colombiano dictado por la Universidad Javeriana de Bogotá-Colombia. A su regreso fue nombrado Médico radioterapeuta del Instituto, cargo que lo ejerció hasta su fallecimiento. Se graduó de bachiller en el Colegio Leonidas García. Obtuvo el grado de doctor en medicina y cirugía en el año de 1987 en la Universidad de Guayaquil. Durante sus estudios universitarios fue ayudante de la cátedra de anatomía.

Participó en el Congreso Colombiano de Cancerología en 1992, en el II Seminario de Curiterapia y Física Médica realizado en el Ecuador en el año de 1993, en las I Jornadas Oncológicas de SOLCA en 1995 y luego viajó a Panamá al curso anual del Círculo de Radioterapeutas Iberoamericano (CRILA). En el año de 1997 viajó a Polonia para realizar un Curso sobre planeación de braquiterapia moderna.

Autor de muchos trabajos científicos de los que destacamos sus publicaciones sobre: Papel de la braquiterapia paliativa en Cáncer; La Radioterapia como tratamiento en el Cáncer mamario, Rol de la Radioterapia en el tratamiento del Cáncer pulmonar no células pequeñas y la aplicación de la misma en el tratamiento del Cáncer epidermoide de la vulva; todos estos trabajos publicados en la Revista Oncología. Participó activamente como profesor en los cursos realizados por el Instituto tanto en el Simposium de Cáncer de mama y Cáncer ginecológico.

Lamentamos profundamente la prematura partida del Doctor Suárez y hacemos partícipe de nuestras condolencias a los miembros de su distinguida familia.

Cartas al Editor

Mortalidad en pacientes con cáncer en cuidados intensivos. -Ventilados Vs. No ventilados-

Señor Editor: Sánchez A, Briones K, et al (1). Reportan los resultados del manejo de los pacientes con Cáncer en la UCI del ION-SOLCA. Mis comentarios intentan resaltar factores modificantes que deben ser considerados para la apropiada interpretación de estos datos.

1. Las comparaciones, para ser relevantes, deben realizarse entre grupos con "similitud de características descriptivas iniciales". En estudios de pacientes de cuidados intensivos un descriptor comúnmente utilizado para expresar "similitud de severidad-complejidad" de la enfermedad, Riesgo y "Potencial de Mortalidad" es el valor APACHE II (2) y ... las comparaciones para detectar diferencias de interés *proceden cuando se hacen entre grupos que tienen riesgo similar estimado por este valor*, es decir se comparan "manzanas con manzanas". El tener los grupos del estudio valores de APACHE II de 22 vs. 13 (Tabla 1 pág.326;p<0.0000..) hace que las diferencias identificadas como "de interés" (mortalidad y estancia) en grupos tan disímiles deban ser interpretadas "con cautela" por decir lo menos. Sería más interesante reportar (validez externa) por ejemplo la mortalidad asociada a VM "para los cinco subtipos" de pacientes de manejo médico ya que este estudio aunque con N de menor tamaño, tendría mas "equilibrio" en la distribución inicial de valores APACHE II entre los pacientes estudiados (validez interna y consistencia lógica).

2. Mi segunda observación se refiere al agrupamiento de los pacientes quirúrgicos en un solo bloque. Mayor información se obtendría separando los pacientes quirúrgicos en grupos más homogéneos (neuro-quirúrgicos, postoperatorio de observación y quirúrgicos que necesiten VM prolongada, > 48h) que por su característica de cuidado médico son lo suficientemente disímiles como para análisis por separado.

El que se reporten estadísticas entre grupos tan disímiles solo nos sirven para tener una idea descriptiva preliminar más *no para dar una estimada de diferencia* que pueda ser extrapolada a los bloques comparados. Obtener un "X²", un Test de "Student T" o un "Pearson" es cada día mas fácil con los nuevos programas para procesadores de computo, el control de "sesgos" es sin embargo algo que no se puede hacer tan fácilmente con el ordenador.

Dr. Amado X. Freire, MPH, FACP, FCCP

Director, medical - Intensive Care Unit
The Regional Medical Center at Memphis
Assistant Professor, Division Pulmonary & Critical Care Medicine
University of Tennessee - Memphis

956 Court Ave Room H-314
Memphis, TN 381263
Email: afreire@utmem.edu

REFERENCIAS:

1. Sánchez A, Briones K, García M, Vera V, Plaza M. Mortalidad en pacientes con cáncer en cuidados intensivos. Ventilados Vs. No ventilados. Oncología 1999; 9:324-330.
2. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13:818-829



Neuroblastoma. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía.

Servicio de Oncopediatría ION Solca.

Dr. Guillermo Paulson.
Dr. Anibal Bonilla
Dr. Luis Espin.
Dra. Soledad Jiménez.

ABSTRACTO

El Neuroblastoma es el segundo tumor sólido más común en los niños. En el ION Solca -Guayaquil la incidencia es 2 casos por año en una revisión hecha del año 90-97 (1).

El propósito de este artículo es poner a consideración el caso de una niña de 2 años, con la presentación típica del neuroblastoma metastásico, la cual recibió tratamiento con quimioterapia observándose una respuesta favorable del 60%, y una sobrevida de un año.

A propósito del caso, realizamos una revisión bibliográfica del tema.

Palabras clave: N-myc, Neuroblastoma, metástasis.

INTRODUCCIÓN

Se origina en células pluripotenciales de la cresta neural pertenecientes al sistema Nervioso simpático, éstas células pueden diferenciarse a células ganglionares, feocromocitos o tejido neurofibroso. Representa el 8-10% de los cánceres en los niños, edad media al diagnóstico es de 22 meses, la relación hombre/mujer es de 1.2:1 (2). Existen casos familiares y se han diagnosticado en pacientes con neurofibromatosis, nesidioblastosis y enfermedad de Hirschprung.

El 70% surgen en el abdomen, y de ellos el 50% en las suprarrenales, otro 20% en el mediastino posterior. Es frecuente que invada localmente a ganglios regionales y que haya diseminación hematogena a médula ósea, esqueleto, hígado y piel. Aproximadamente el 70% de los pacientes tienen metástasis al momento del diagnóstico.

Correspondencia y Separatas:

Dr. Guillermo Paulson
Jefe del Servicio de Oncopediatría ION-SOLCA
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Cda. Atarazana
Telfs: 288088 - 281042
P.O.Box (09-01) 15028
Guayaquil - Ecuador

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

The neuroblastoma is the second most common solid tumor in children. In ION - Solca-Guayaquil, the incidence is 2 cases per year in a survey made in the years 90-97.

The articles purpose is to put into consideration the cases of 2 2 years old girl with the tipical presentation of metastatic neuroblastoma, who has received quimiotherapy with a favorable response of 60% and one year survival rate.

Due to this case we made a bibliographical review of the subject.

KEY WORDS: N-myc, neuroblastoma, metastatic.

Muchos infantes con enfermedad diseminada pueden ser tratados con una combinación de quimioterapia y cirugía, aunque niños mayores de un año con enfermedad diseminada tienen resultado fatal a pesar de recibir terapia multimodal agresiva (3). Histológicamente consta de células pequeñas, redondas que forman rosetas con áreas de calcificación y necrosis con extensa hemorragia. Los criterios diagnósticos del neuroblastoma son: 1. Análisis anatomopatológico del tumor, 2. Estudio medular que evidencia invasión tumoral, 3. Asociado al aumento de catecolaminas urinarias(4).

El estadiaje del neuroblastoma se lo realiza basado en el sistema Internacional de estadiaje de Neuroblastoma INSS, que toma en cuenta criterios clínicos y quirúrgico-patológicos. Los factores pronósticos clínicos del neuroblastoma son el estadio de la enfermedad, edad al diagnóstico y localización del tumor. Pueden secretar diversas sustancias que son consideradas como factores pronósticos biológicos tales como deshidrogenasa láctica, enolasa específica de neuronas y ferritina; algunos casos presentan anomalías citogenéticas como delección parcial o pérdida del brazo corto de cromosoma 1, baja expresión del CD44, baja expresión Trka, anomalías del cromosoma 17, y amplificación del oncogen N-Myc, un indicador de mal pronóstico (2,3).

Por la variedad clínica del neuroblastoma el tratamiento debe ser realizado de acuerdo a la extensión de la enfermedad, edad del paciente y biología del tumor.

marcha imposibilitada por condición clínica.

Lab: Leu 6.600xmm³ seg 43% Lin:54%, normoblastos 3% Hb 8.5g/dl. LDH 624.

Acido vanil mandélico en orina 24 horas: 8Mg (VN 1.2-7.8).

Biopsia ganglio cervical: neuroblastoma metastásico a ganglio cervical. Médula ósea con infiltración por neuroblastoma. St. de tórax: lesiones líticas en extremos proximales de húmeros y en escápula izquierda, infiltrado apical izquierdo. Serie Osea: Cráneo. suturas muy abiertas y lesiones líticas (Figura 2). Afectación ósea extensa a huesos de craneo, columna, pelvis y huesos largos. Reacción perióstica y permeación ósea en femures, tibias y peroné (Figura 3). TAC cráneo: Masas a nivel de calota craneal con extensión intracraneal. Tac Toraco-abdominal: Masa retroperitoneal con calcificaciones que desplaza las asas intestinales con apertura de los ejes renales, extendiéndose hacia pelvis menor comprime vejiga (Figura 4). Imágenes líticas y blásticas óseas, compromisos hacia región mediastinal anterior, medio y posterior. Engrosamiento pleural bilateral.

Recibió tratamiento para neuroblastoma metastásico (estadio 4) con tres ciclos de etopósido, cisplatino y tres ciclos de CADE (Ciclofosfamida, etopósido y adriamicina) con una respuesta clínica y radiológica favorable del 60 %, remisión completa de médula ósea, falleció por complicaciones infecciosas después del último ciclo de quimioterapia.

DISCUSIÓN

El GOP y CCG han elaborado un sistema de clasificación por grupo de riesgo basado en el INSS, edad, número de copias Myc, ploidia celular del tumor e histología del mismo, usando los criterios de Shimada, determinando un grupo de bajo, intermedio y alto riesgo. (3)

El grupo de bajo riesgo consiste en pacientes con enfermedad localizada (estadio INSS 1 y 2), con biología favorable e infantes con estadio 4s. La terapia que requieren es mínima, pueden ser curados solo con cirugía. (5) y la sobrevida a 5 años es del 85 a 98%

El grupo de riesgo intermedio incluye pacientes con estadio INSS 3 y 4 sin amplificación del N- MYC. infantes 4S que tienen copias N-MyC normal, diploidea DNA, e histología desfavorable. El porcentaje de sobrevida con quimioterapia moderadamente intensiva y cirugía va desde 55-90%. (6)

El grupo de alto riesgo incluye todos los pacientes de 365 días y mayores con estadio INSS 3 con biología desfavorable, y todos los niños con estadio 4. Además pacientes con estadio 3, 4 y 4S con amplificación del N-MYC e histología desfavorable. El tratamiento se lo realiza con terapia multimodal intensiva, en muchos centros realizan consolidación con quimioterapia micloablative, quimio-radioterapia seguida por trasplante autólogo de médula ósea. La sobrevida de éstos pacientes es pobre, el porcentaje va de menos del 10% al 30%. (7). Como terapia adicional en algunos centros se utiliza el ácido 13 cis- retinoico en pacientes sin progresión de la enfermedad luego de la terapia

años de 29 +- 7% (8). El ácido retinoico es un agente biológico que tiene propiedades antiproliferativas y puede inducir diferenciación en ciertas células malignas incluyendo las células del neuroblastoma (9).

En un estudio realizado por el grupo de Japón para Neuroblastoma avanzado con más de 10 copias de amplificación del N-MYC de 66 pacientes 29% presentaron una sobrevida libre de enfermedad de más de 66 meses (10).

El papel de la terapia micloablative intensiva es en espera que las células del tumor entren en regresión espontánea o maduración. La diferenciación no necesariamente mejora el pronóstico y puede ser dependiente de la biología intrínseca del tumor más que del tratamiento.(11). Así también se está documentando efectos antineuroblastoma con bajas dosis de etopósido oral en pacientes con recaída o enfermedad refractaria a la terapia de inducción con el fin de erradicar enfermedad mínima residual (12)

En el caso de nuestra paciente, clasificada en estadio 4, se utilizó quimioterapia agresiva con dos ciclos de etopósido y cisplatino y posteriormente dos ciclos de CADE, obteniéndose mejoría clínica, radiológica y remisión de médula ósea al concluir sus ciclos; pero fue necesario dar un ciclo adicional de cada uno por crecimiento de masa abdominal y nodulaciones de cráneo; presentando una sobrevida de un año desde que se realizó el diagnóstico con mejor calidad de existencia; sin embargo, falleció por complicación infecciosa.

Podemos concluir que al estado del conocimiento actual todos los pacientes con neuroblastoma estadio 4 al momento del diagnóstico deberán recibir el beneficio de terapia multimodal agresiva aún a pesar de que exista respuesta mínima al inicio (8,10,11)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Datos Servicio de Pediatría Instituto Oncológico Nacional Solca-Guayaquil.
Revisión de casos de Neuroblastoma del año 90-97. No publicados.
2. Castleberry RP. Biology and treatment of Neuroblastoma. In: The Pediatric clinics of North America. Philadelphia 1997;919-37.
3. Katzenstein HM, Cohn SL. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. Current Opinion in Oncology 1998;10:43-51.
4. Michon J, Quintana E, Calle D. Los Neuroblastomas. Oncología 1998;8: 284-93.
5. Kushner BH, Cheung NV, LaQuaglia MP, Ambros PF, Bonilla MA, Ladanyi M, Gerald WL: International Neuroblastoma staging system stage I neuroblastoma: a prospective study and literature review. J Clin Oncol 1996; 14:2174-2180.
6. Bowman LC, Castleberry RP, Cantor A, Joshi V, Cohn SL, Smith E, Yu A, Brodeur GM, Hayes FA, Look AT: Genetic staging of unresectable or metastatic



7. Stram DO, Matthay KK, O'Leary M, Reynolds CP, Haase GM, Atkinson JB, Brodeur GM, Seeger RC. Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a report of two concurrent Children's Cancer Group studies. J clin Oncol 1996;14:2417-26.
8. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med 1999; 341: 1165-73.
9. Degar BA, Harrington RD, Rapoport JM, Woolfrey AE. 13-cis-retinoic acid-induced eosinophilia following autologous bone marrow transplantation for neuroblastoma. Medical and Pediatric Oncology 1999;32:308-10.

10. Kawa K, Ohnuma N, Kaneko M, Yamamoto K, Etoh T, Mugishima H, Ohhira M, Yokohama J, Bessho F, Honma T, Yoshizawa J, Nakada K, Iwafuchi M, Nasaki T, Mimaya J, Sawada T, Nakamura T, Miyata H, Yamato K, Isyehida Y. Long-term survivors of advanced Neuroblastoma with MYCN amplification: A report of 19 patients surviving disease-free for more than 66 months. J Clin Oncol 1999;10:3216-20.
11. Trebo MM, Thorner PS, Bowman WP, Weitzman S. Long-term survival of a stage 4 neuroblastoma patient despite persistent bone marrow disease following autologous bone marrow transplantation. Medical and Pediatric Oncology 1999;33:585-87.
12. Kushner B, Framer K, Cheung NV. Oral Etoposide for refractory and relapsed Neuroblastoma. J clin Oncol 1999;10: 3221-25.

**No Consuma Tabaco y
respete al no fumador**



Guayaquil - Ecuador



Síndrome Pérez-Larraz. Presentación de un caso y revisión de la literatura.

Servicio de Patología ION SOLCA

Dr. Juan Carlos Pérez M

Síndrome Pérez - Larraz.

Un nuevo síndrome de neoplasias endocrinas múltiples condicionadas genéticamente.

Adenoma de hipófisis carcinoma papilar de tiroides multicéntrico paraganglioma bilateral de cuerpo carotideo-hiperplasia de paratiroides leiomioma gástrico y amiloidosis sistémica.

Se estudió una mujer de 68 años de edad con historial clínico de hipertensión arterial, cefalea y visión borrosa, que acudió al hospital general por insuficiencia cardíaca y renal y falleció el día siguiente de su ingreso.

En la autopsia se encontró un tumor hipofisiario, quimiodectomas bilaterales, carcinoma papilar multicéntrico de tiroides, hiperplasia de paratiroides y amiloidosis en hígado, bazo, suprarrenales, riñones y páncreas. El estudio inmunohistológico con peroxidasa demostró ACTH en algunas de las células de la neoplasia hipofisiaria y fue negativa para prolactina; otras hormonas pituitarias no fueron investigadas. Se realizó estudio familiar que sugiere que, al igual que otras neoplasias endocrinas múltiples, la enfermedad se transmite en forma autosómica dominante.

DISCUSIÓN

La asociación de quimiodectomas y carcinoma papilar de tiroides ha sido informada previamente (Albores-Saavedra, J., Espino, M. : Am. J. Surg. 116: 887, 1968. Albores-Saavedra y Cols. Prensa Med. Mex 34: 334, 1969.) en pacientes con formas aisladas, aparentemente no familiares.

La paciente motivo de esta presentación y sus familiares constituyen el primer ejemplo de un nuevo síndrome de neoplasias endocrinas múltiples condicionado genéticamente, cuyo espectro incluye adenoma hipofisiario, quimiodectoma y carcinoma papilar de tiroides y que puede cursar también con hiperplasia o adenoma de paratiroides y amiloidosis generalizada.

Correspondencia y Separatas:

Dr. Juan Carlos Pérez M.
Servicio de Patología, ION-SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Cda. Atarazana
Tel: 288088 - 281042
P.O.Box (09-01) 15028
Guayaquil - Ecuador

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA. Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

Los síndromes de neoplasia endocrinas múltiples (NEM) condicionado genéticamente son entidades clínico-patológicas bien caracterizadas. En NEM tipo I se asocian tumores en hipófisis, páncreas y tubo digestivo y frecuentemente hay hiperparatiroidismo debido a hiperplasia o adenoma paratiroideo.

En el tipo II de NEM se encuentra carcinoma medular de tiroides feocromocitoma o hiperplasia o adenoma de paratiroides. En el tipo III (conocido también como tipo IIb) aunque también existe carcinoma medular y feocromocitoma, los pacientes raramente tienen hiperparatiroidismo, presentan neurofibromas mucosos y el habitus exteriores de tipo marfanoides.

En 1977, Boden y Owen informaron una familia en la que documentaron tumores pancreáticos productores de glucagon, con un miembro portador de carcinoma medular y otro con evidencia bioquímica de feocromocitoma lo que constituye un síndrome nuevo que combina neoplasias endocrinas del tipo I y II. Por otro lado algunas neoplasias endocrinas uniglandulares pueden tener un patrón hereditario y así la transmisión familiar de carcinoma papilar de tiroides ha sido documentada y también se han observado pacientes con quimiodectomas condicionados genéticamente.

Hemos podido estudiar una familia en la que la paciente propoista tenía un adenoma hipofisiario, paragangliomas en ambos cuerpos carotídeos, carcinoma papilar multicéntrico de tiroides y amiloidosis generalizada. La descripción de los hallazgos en esta paciente, así como los resultados del estudio familiar constituyen el objeto del presente trabajo.

CUADRO CLÍNICO

El caso índice de este estudio, una mujer de 68 años de edad fue ingresada en el hospital General de México, con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca y renal, de causas no especificadas. En la exploración física se refiere una mujer obesa, con midriasis bilateral, ruidos cardíacos disminuidos de intensidad y adema de miembro inferiores. Evolucionó con hipotensión arterial y falleció pocas horas después de su ingreso.

ESTUDIO POSMORTEM

La autopsia demostró un tumor de consistencia blanda que ocupaba la silla turca y tenía y tenía extensión supraselar. Microscópicamente, la neoplasia estaba formada por

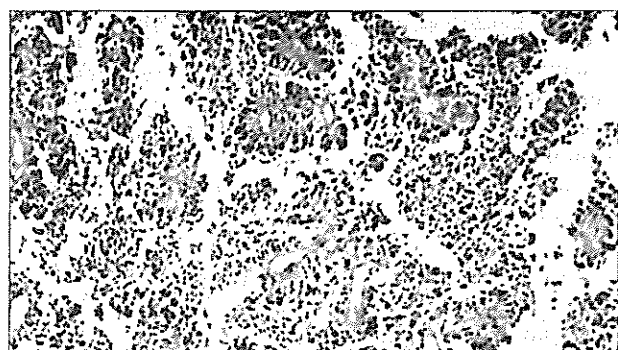


células pequeñas, con núcleo hiper cromático excéntrico y citoplasma escaso que se disponían en un patrón papilar alrededor de vasos finos (Fig. 1).

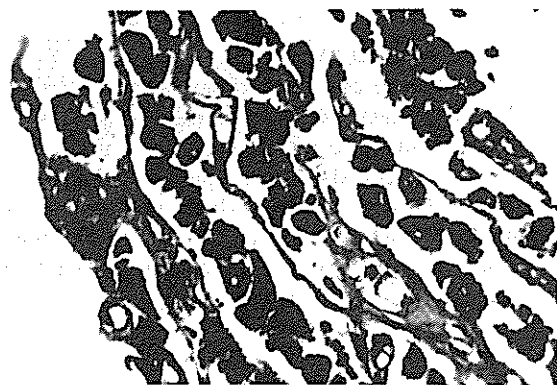


Se ilustran cuatro órganos endocrinos con neoplasias encontrados en la autopsia. En la parte superior se encuentra un tejido de aspecto esponjoso que ocupaba la silla turca y tenía extensión supraselar; la tiroides en el centro, muestra pequeños nódulos blancos bien limitados y en los extremos inferiores se pueden observar neoplasias localizadas en ambas bifurcaciones de la carótidas.

Por medio de la técnica de inmunoperoxidasa (Fig. 2) se demostró que aproximadamente 10% de las células poseían ACTH en el citoplasma (Fig. 3).



El estudio histológico del tumor hipofisiario muestra una neoplasia de células pequeñas, organizadas en un patrón predominante papilar, alrededor de vasos finos.

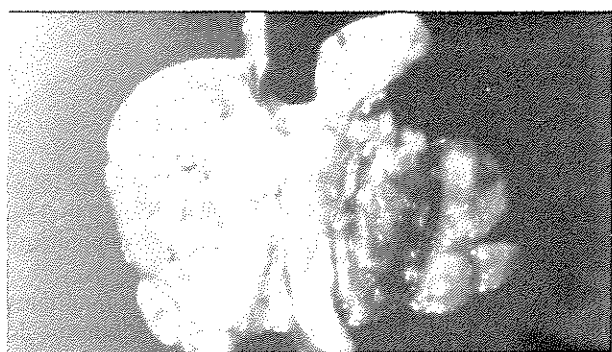


Se practicó inmunoperoxidasa que fue positiva para ACTH en aproximadamente el 10% de la células.

La búsqueda de prolactina; con esta misma técnica fue negativa y otras hormonas hipofisarias no fueron estudiadas. En el cuello y en ambas bifurcaciones de las arterias carótidas se encontraron sendos tumores; el lado izquierdo. Midió 3,5 cm. En su diámetro mayor, tenía una consistencia media y color rojo viscoso. La neoplasia del lado derecho poseía características similares aunque su tamaño fue de 1,5cms. De diámetro. Histológicamente, ambos tumores estuvieron formados por nidos celulares rodeados por tabiques delgado de tejido conjuntivo vascularizado (Fig. 4) individualmente, las células eran pequeñas, con núcleo central y citoplasma escaso; distribuido entre estas, se encontraron algunas células sustentaculares.

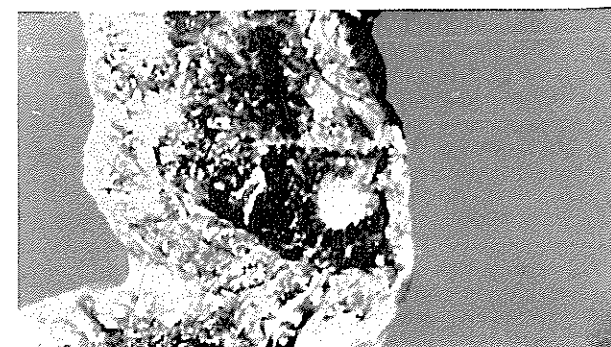


Las neoplasias de los cuerpos carotidos mostraron el aspecto típico de los quimiodectomas.



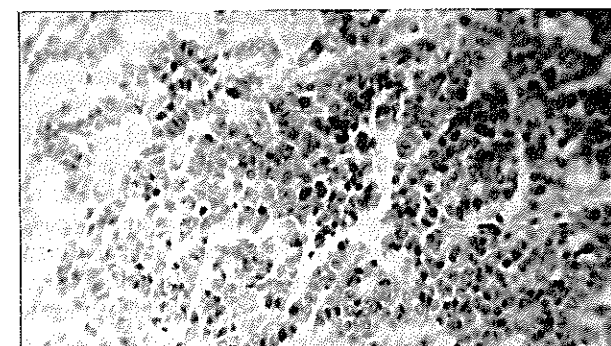
Se observan nidos de células rodeadas por tabiques finos de tejido conjuntivo vascularizado.

La glándula tiroides tenía en ambos lóbulos, pequeños nódulos de color blanco-grisáceo de 3m.m. De diámetro (Fig. 5).



En tiroides y en forma multicentrica se encontraron carcinomas papilares.

En el estudio microscópico, los nódulos estaban formados por un centro de tejido fibroso en cuyo espesor se identificó una neoplasia maligna de estirpe epitelial caracterizada por estructuras papilares y folículos ambas revestidas por células (Fig. 6) de citoplasma eosinófilo abundante y núcleos con aspecto vació (Fig. 7).

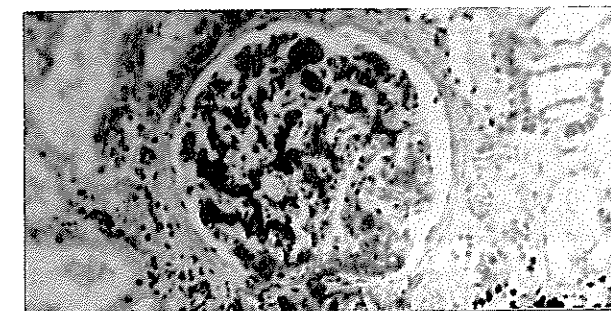


Microscópicamente formados por un tallo conjuntivo vascularizado prominente, rodeado por células neoplásicas cuyos núcleos tienen el característico aspecto vació.

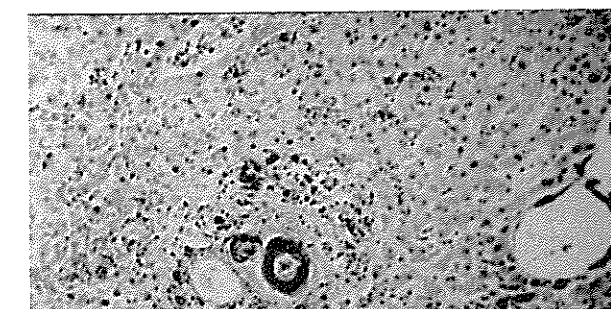


Los riñones, moderadamente disminuidos de tamaño, presentaron este aspecto granular en la superficie externa, con depresiones en forma bilateral.

El hígado, el bazo y las suprarrenales estaban aumentados de tamaño y consistencia y en el estudio histológico se observó sustitución de las células parenquimatosas por un material eosinófilo amorfo, que se tiñó positivamente con el rojo congo y exhibió dicroismo con luz polarizada. Ambos riñones tenían una superficie nodular, estaban moderadamente disminuidos de peso y tamaño y microscópicamente se encontró un material con características similares al observado en hígado y bazo, distribuido en glomérulos (Fig. 8), casos e intersticio.



Histológicamente, con una tinción de rojo congo, se demostró amiloide asociado a las asas capilares y a las arteriales.



Había también amiloidosis distribuida difusamente en el hígado.

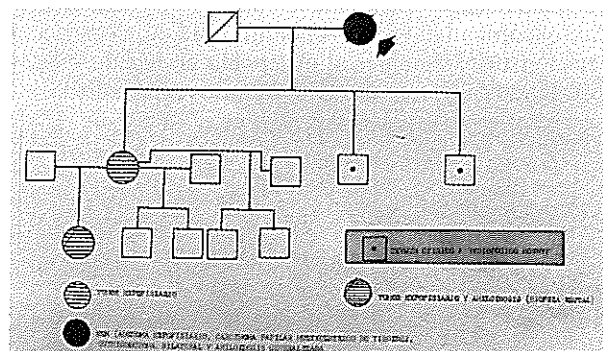
En el corazón había hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. Las glándulas paratiroides estaban aumentadas de volumen, tenían disminución de células adiposas y aumento de las células principales. En la curvatura mayor del estómago se encontró un nódulo subseroso de 1,5cms. De diámetro, formado por heces de células musculares lisas entrecruzadas. (Fig. 9).



Además de las neoplasias endocrinas, se encontró un nódulo subseroso en estómago que corresponde a un leiomioma.

ESTUDIO FAMILIAR

Se estudiaron a tres hijos de la paciente índice, (árbol Genealógico Fig. 10) dos de ellos, de sexo masculino, no mostraron alteraciones clínicas; una hija de 46 años y una nieta de 22 años tenían datos clínicos sugestivos de tumor hipofisiario (ver árbol genealógico).



En este árbol genealógico, la paciente propósa está señalada con una flecha grande; los familiares estudiados cuyo examen clínico y radiológico fue normal se encuentran señalados con un punto central. Noten una hija de la paciente tiene un tumor hipofisiario asintomático y que una nieta también. Esta última tiene datos de compresión del diafragma de la silla turca y del quiasma óptico y presenta, además, amiloide en una biopsia rectal.

A estas dos últimas pacientes se les realizaron los siguientes estudios: Tomografía lineal de cráneo, ultrasonografía de cuello, gammagrafía tiroidea con ¹³¹I y pirófosfatos, determinación de hormonas tiroideas, placas simples de manos, láminas dura dental y biopsia de mucosa rectal. En la tomografía de la hija de la paciente propósa-asintomática, muestra una depresión en el pie de la silla turca, sugestiva de tumos hipofisiario. (Fig 11).



La tomografía lineal de la hija de la paciente propósa-asintomática, muestra una depresión en el pie de la silla turca, sugestiva de tumor hipofisiario.

En la nieta, está incrementado el espacio solar, no se observan las clinoides anteriores y hay desmineralización del dorso de la silla. (Fig. 12).

En las ambas pacientes, el estudio ultrasonográfico mostró masas en la bifurcación de las carótidas, sugestivas de paragangliomas de cuerpos carotídeos. En la biopsias rectal de la paciente 3.1 se demostraron

pequeños acúmulos de amiloide. El resto de estudios practicados fueron normales.



En la nieta, está incrementado el espacio solar, no se observan las clinoides anteriores y hay desmineralización del dorso de la silla.

DISCUSIÓN

Aún cuando el estudio familiar del caso presentado no ha sido realizado en su totalidad, la evidencia disponible indica la existencia de neoplasia hipofisiaria y datos sugestivos de paraganglioma carotídeo bilateral en dos descendientes directos, así como amiloide en la mucosa rectal de la hija del caso índice. Neoplasias tiroideas menores de 1 cm. No son detectados por medio de estudio gammagráficos de manera que el dato negativo en las descendientes de la propósa no excluye totalmente la posibilidad de carcinoma papilar de tiroides. Estos datos sugieren que, al igual que en otros tipos de NEM, el gene involucrado es autosómico y dominante.

La asociación de neoplasias endocrinas en esta familia difiere de lo informado previamente y constituyente un nuevo síndrome condicionado genéticamente, cuyo espectro incluye adenoma hipofisiario, paraganglioma carotídeo bilateral, carcinoma papilar de tiroides y amiloidosis generalizada. El tumor hipofisiario mostró ACTH en algunas células neoplásicas; es posible que en las restantes existen hormonas relacionadas (beta-lipotopina, endorfinas). La ausencia del síndrome de Cushing en la paciente índice podría ser explicado por dos mecanismos: que el adenoma productor de ACTH fuera silencioso clínicamente o bien por defecto en la función de órgano blando, que en este caso estaba sustituido en forma subtotal por amiloide. La asociación de adenoma hipofisiario y quimiodectoma con otras neoplasias e hiperplasia endocrinas ha sido informada previamente en un caso esporádico. Así, como se ha estudiado un paciente similar, en el que se documentó un adenoma hipofisiario productor de hormona del crecimiento y paraganglioma carotídeo unilateral.

Excepto en las formas familiares de NEM tipo 1, hasta donde sabemos, no ha sido documentada la transmisión hereditaria de adenomas hipofisiarios.

La bilateralidad de los paragangliomas del cuerpo carotídeo se observa en aquellos casos en los que las neoplasias están condicionadas genéticamente y es rara en los pacientes que presentan formas esporádicas.

Estos tumores son más frecuentes en sujetos que viven a más de dos mil metros por arriba del nivel del mar y por

ello, decidimos revisar la frecuencia y característica de esta neoplasia en dos instituciones hospitalarias de la ciudad de México (2220 mts). En un periodo de 20 años se estudiaron 162 pacientes paraganglioma del cuerpo carotídeo, encontrados en 200.000 especímenes quirúrgicos de neoplasias. Esta serie, que constituye la más grande del mundo difiere de otras por el predominio marcado de mujeres sobre hombres (13:1). Por otro lado en concordancia con otras series, la mayoría de los paragangliomas del cuerpo carotídeo fueron benignos y unilaterales; la bilateralidad se observó en un caso esporádico y en cuatro miembros miembros de tres generaciones de una familia afectada. Un dato llamativo en nuestra serie de pacientes con paragangliomas del cuerpo carotídeo fue su asociación con otras neoplasias benignas y malignas, que se encontraron en 32% de los casos. Entre estas, la asociación para ganglioma del cuerpo carotídeo carcinoma papilar de tiroides se observó en 32% de los casos. Entre estas, la asociación de paragangliomas del cuerpo carotídeo y carcinoma papilar de tiroides se observó en 6 pacientes, 4 de ellos descritos previamente. El significado estadístico de esta asociación, comparada con las frecuencias aisladas de ambas neoplasias es muy grande (p menor de 0.0001), lo que sugiere que en su relación están involucrados factores ajenos al azar. Los tumores del cuerpo carotídeo también se pueden asociar con neoplasias del páncreas endocrino, del órgano de Zuckerkindl, del médula suprarrenal y recientemente nosotros hemos observado un paciente con paratiroides.

Todos los ejemplos referidos, sin embargo, han sido casos esporádicos.

Aunque la hiperplasia de paratiroides podría formar parte del espectro de lesiones del síndrome, en la paciente índice resulta difícil ser categóricos ya esta alteración pudo estar relacionada con la insuficiencia renal crónica condicionada por la amiloidosis.

En relación con el carcinoma papilar de tiroides, recientemente se ha descrito una forma familiar que se caracteriza por la presencia de amiloide ha sido bien documentada en tiroides y en tumores endocrinos del páncreas. La distribución del amiloide en estos tumores suele estar localizado en el estroma. En contraste, la distribución del amiloide en el caso índice y probablemente en su hija, no ha sido informada previamente en asociación con neoplasias endocrinas; de hecho, los órganos afectados por amiloidosis en este caso siguen el patrón de la forma denominada sistémica adquirida secundaria en la que frecuentemente existe el antecedente de infección crónica.

En ausencia de este dato, resulta tentador asociar la amiloidosis generalizada con las neoplasias endocrinas múltiples y el argumento se refuerza con el hallazgo de amiloide en la amiloidosis generalizada en esta familia resulta poco claro, aunque se podría postular una alteración genética asociada, tal como ocurre la fiebre familiar del mediterráneo o bien, estimulación crónica de aparato inmunológico como se ha observado en otras neoplasias no endocrinas (riñón, Hodgkin) asociadas con amiloidosis. El hallazgo de un leiomioma gástrico en el caso índice es acorde con lo informado en NEM, en las frecuentemente se encuentran neoplasias no endocrinas asociadas.

La familia que se discute en este trabajo presenta un síndrome de neoplasias endocrinas condicionado genéticamente, con un patrón de herencia autosómico dominante. Si se asume que, como en otros síndrome genéticos autosómicos dominantes, la expresividad clínica es variable, se esperaría encontrar sujetos con una o más de las características del síndrome dentro de una misma familia y/o en individuo de la población general. De ahí que, quizá aquellos pacientes con las asociaciones carcinoma pilar-paraganglioma del cuerpo carotídeo, adenoma hipofisiario-quimiodectoma, representa ejemplo de manifestaciones parciales de este síndrome. La bilateralidad y multiplicidad de las neoplasias en el caso índice llenan dos de las características de los síndromes neoplásicos familiares; sin embargo, en estas entidades la edad de diagnóstico es más temprana que en su contraparte no hereditaria, con la excepción de las formas paraganglioma de cuerpo carotídeo que en forma similar a lo ocurrido con el caso índice de este trabajo, se diagnostican en edades avanzadas. Aunque el mecanismo exacto de producción de estos signos se desconoce, se ha sugerido que son el resultado de dos eventos probablemente mutacionales. Si bien en esta familia no podemos explicar la existencia de estas neoplasias argumentando un origen embriológico común, se puede sugerir que el gene involucrado es pleiotrópico y que afecta derivados tanto de la cresta neural (hipófisis, cuerpo carotídeo) como al endodermo (tiroides). Solamente el estudio prospectivo de esta familia y la búsqueda intencionada de esta asociación neoplásica en la población general permitirán aclarar estas especulaciones.

Finalmente, este caso demuestra que el espectro morfológico de los síndrome de neoplasias endocrinas condicionados genéticamente va en aumento y que aún no están exploradas todas las posibles variedades; además, ilustran la necesidad de buscar otras neoplasias endocrinas cuando una ha sido diagnosticada.

La mejor forma de controlar el Cáncer es con la prevención.

Sociedad de Lucha Contra el Cáncer al Servicio de la Comunidad Ecuatoriana



La Psico-Oncología

Hospital Psiquiátrico Lorenzo Ponce, Guayaquil

Dra. Francesa Angela Foghini Fiumi

Médico-Psiquiátrica

Sub-Jefe del área de cuidados intermedios del hospital Psiquiátrico

"Lorenzo Ponce"

Guayaquil-Ecuador

ABSTRACTO

El cáncer es una entidad patológica que se relaciona actualmente con las ciencias psiquiátricas a través de la creación en 1980 de la Psico-Oncología, disciplina holística que dentro de sus objetivos incluye la prevención, diagnóstico precoz y cumplimiento de los tratamientos para el cáncer, la valoración de la mortalidad psiquiátrica en Oncología y su prevención, la psicobiología y psiconeuroinmunología, además de la mejoría de la calidad de vida del paciente y de las intervenciones psicológicas y formación del personal.

Aproximadamente entre el 50 y 60% de pacientes oncológicos ambulatorios y hospitalizados sufre los síntomas considerados criterios de las categorías diagnósticas en psiquiatría, y del 20 al 35% padece de angustia mal conceptualizada como "normal, justificada o comprensible". El riesgo de suicidio es 2 a 3 veces superior al de la población normal y eso se debe directamente a la relación del cáncer con los trastornos del humor (depresión mayor) y con la idea de ser una enfermedad incurable, además de provocar en los pacientes long-survivor diversos cuadros psicopatológicos que afectan más específicamente a los niños y adolescentes y que van desde la incertidumbre hasta los trastornos de la personalidad permanente, pasando por trastornos del aprendizaje, trastornos del humor y otros.

Dentro de los parámetros más útiles para evitar el riesgo de una subestimación psicopatológica en oncología están el screening psicológico predictivo y morbilidad actual, la consulta psiquiátrica de enlace y la integración del equipo con su función de especialidad de formación del personal, que conllevaría a una mejoría en el pronóstico de supervivencia y calidad de vida considerando las variables favorables como la presencia de un sistema de relaciones interpersonales y ambiente recíprocamente sostenido, modalidad de reacción personal basadas en la confianza y deseo de combatir, ausencia de ansiedad y del circuito paralizante "depresión-inercia-desesperación", mecanismos psiconeuroendocrinos y psicoimmunológicos activos y funcionales (dependientes del estado de ánimo) y las variables psicosociales específicamente en sujetos más jóvenes.

Palabra clave: Psicología Oncológica.

Correspondencia y Separatas:

Dra. Francesa Angela Foghini Fiumi

Hospital Psiquiátrico "LORENZO PONCE"

Av. Pedro J. Menéndez Gilbert s/n

Guayaquil-Ecuador

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

ABSTRACT

Cáncer is a pathological entity that is actually related with psychiatric sciences thanks the creation of the Psycho-Oncology in 1980. This is an holistic discipline with different goals such as preventions, early diagnostic and compliance, the assesment of the psychiatric morbidity of the Oncologic patiens and its preventions, the psychobiology and the psychoneuroimmunology. Beside that the Psycho-Oncology also deals with matters of improving life quality of patients, psychological interventions and personnel formation.

About 50% or 60% of the oncology patients ambulatory and/or hospitalizaed have symtoms that meet the criteria of psychiatric diagnostic categories. On the other hand, there are from 20% to 35% of patients that suffer of anxiety, wich is misconceived as "normal, justified or comprehensible". In addition, the risk of suicide is two or three times more than the rest of the populations. This problem is due the relations between Cancer and humor disorders and/or the idea of a malignant disease. Furthermore the typical psychopathological disorders of the long survivors, are seen more in children and adolescents; who suffer from incertitude, learning problems, to permanent personality disorders and many others handicaps.

According with the most useful parameters for avoiding the risk of a psychopathological underestimate, there are several tools: the psychological screening for predicting or dating the actual morbidity, the psychiatric consultation of liason, the conformation of the team with that speciality and the formation of every member. All of those lead to a better prognosis and life quality, taken into account the propitious variables such as a good interpersonal relationship and good ambience mutually sustained, manners of personale behaviour based on confidence, fight willing, no anxiety with no paralyzing circuit of "depression-inertia-desperation", thus the condition of psychoneuroendocrines and psychoimmunologics mechanisms in an active functioning (humor subordinated) and the psychosocial variables specifically in younager people.

Key word: Psycho - Onchology

INTRODUCCIÓN

La mente, las emociones y la vida psíquica están muy lejanas de la biología celular. Nace espontáneo preguntarse entonces que relevancia puedan tener en las enfermedades neoplásicas. La primera respuesta y la más real es que las células, tejidos y órganos siempre pertenecen a una persona que irremediablemente siente, se emociona y sufre

por ellos. En 1980 la American Cáncer Society (ACS) organiza la primera conferencia sobre los aspectos psicosociales de la patología cancerosa en la cual se propone de manera clara la dignificación científica de la integración entre ciencias psiquiátricas y las oncológicas, naciendo de manera paulatina y estructurada una nueva y verdadera disciplina holística llamada Psico-Oncología que dentro de sus lineamientos generales abarca cinco áreas que son a- prevención, diagnóstico precoz y compliance de la patología oncológica, b- valoración de la morbilidad psiquiátrica y su prevención, c- la psicobiología y psiconeuroinmunología, d- la calidad de vida del patiente y de las intervenciones psicológicas y e- la formación del personal "psico-oncológico".

Estudios realizados en los años ochenta con pacientes oncológicos hospitalizados y ambulatorios han podido demostrar que aproximadamente el 51% de ellos tienen síntomas que cumplen criterios diagnósticos psiquiátricos mientras que en otros estudios realizados más recientemente del 20 al 35% tienen significantes niveles de angustia cuya definición es la de "una desagradable experiencia emocional de naturaleza psicológica (cognitiva, conductual y emocional), social y espiritual, que interfiere con la habilidad de acoplarse efectivamente con el cáncer y sus tratamientos y que arrastra con ella un abanico de síntomas que defienden la necesidad de una consultoría psiquiátrica de enlace.

CUADROS CLÍNICOS PSIQUIÁTRICOS EN ONCOLOGÍA

El estudio de las correlaciones psiquiátricas de la patología cancerosa representa como ya hemos señalado, una de las áreas prioritarias y de mayor interés en psico-oncología, siendo varios los elementos que indican dicha importancia. El primero está identificado como el desconocimiento de la naturaleza del sufrimiento y de los síntomas que el paciente puede presentar, con escasa posibilidad de intervención psicoterapéutica y posible cronificación del trastorno. El segundo aspecto está relacionado al precedente y está representado por la influencia negativa que los síntomas psicopatológicos tienen sobre la calidad de vida del paciente, sobre el cumplimiento de las terapias propuestas por el oncólogo y sobre la readaptación del paciente a su trabajo, ambiente social y vida familiar. El tercer aspecto está dado por las repercusiones que todo esto tiene sobre la calidad de vida de los otros miembros de la familia y sobre su adaptación a los eventos determinados por la enfermedad en su conjunto (1). Es muy frecuente que la patología cancerosa de un miembro familiar exacerbe psicopatologías previas del sistema familiar, creando crisis en el sistema entre los que más comúnmente se reconocen a los conflictos intrafamiliares, el abandono familiar, la extenuación familiar, la crisis terminal y la distorsión del proceso de información (2). Y cuarto y último problema que implica el rol importante de la prevención en el sentido psicopatológico que si es subestimado, puede llevar a consecuencias muy negativas en el plano de la asistencia al paciente, a la familia y a los costos de la enfermedad. Todo ésto ha sido resumido hoy en día a través de una

Tabla 1.- Resultados del Estudio PSYCOG-DSM-III (USA), llevado a cabo en 215 pacientes con diagnóstico reciente de neoplastia seguido ambulatoriamente (1)

Trastornos Mentales Orgánicos	4%
Trastornos de ansiedad	2%
Trastornos de la adaptación	32%
Trastornos afectivos mayores	6%
Trastornos de personalidad y abuso de alcohol	3%
Ningún trastorno	53%

Tabla 2.- Resultados del Estudio IOR-DSM-III R (ITALIA). Réplica Italiana del estudio PSYCOG (1)

Trastornos Mentales Orgánicos	0,5%
Trastornos de ansiedad	2%
Trastornos de la adaptación	31%
Trastornos afectivos mayores	13%
Trastornos de personalidad y abuso de alcohol	1,5%
Ningún trastorno	52%

panorámica general sobre la epidemiología de los trastornos psiquiátricos en oncología donde sintéticamente se observa lo siguiente:

- Que una condición de sufrimiento psíquico encasillable como un trastorno psicopatológico según criterios clasificatorios más utilizados, se registra en un 35 a 45% de los pacientes en la fase inmediatamente sucesiva al diagnóstico, con una significativa prevalencia de los trastornos del espectro depresivo canceroso (Tabla 1 y 2);
- Que la morbilidad psiquiátrica tiende a reducirse gradualmente en un período sucesivo dentro de los 6 a 8 meses si el cuadro clínico no se agrava y si no existen factores de riesgo para mantener el cuadro psicopatológico (factores psicológicos individuales, factores psicosociales y factores médicos);
- Que la necesidad de mantener terapias invalidantes, la recidiva de la enfermedad y el agravarse de las condiciones del pacientes conllevan a la reaparición de los trastornos en porcentajes aún más elevados que los del comienzo (50-60%);
- Que en los estadios o condiciones avanzadas de la enfermedad, la prevalencia de los trastornos psicopatológicos es alta, con particular evidencia de los trastornos mentales de base orgánica como son los delirium.

Existe una particular referencia a la discusión del tema del suicidio en el paciente canceroso y al de las secuelas psicopatológicas de los pacientes que sobreviven a la enfermedad (1). Según Truncer las variables que predicen el problema de riesgo de suicidio en pacientes con dolor sometido a tratamiento analgésico son el deterioro emocional, la aceptación de la enfermedad y el tiempo de enfermedad(3). El problema del suicidio se ha definido como una decisión consecuente a la correlación de las

Tabla 3.- Variables relacionadas a un mayor riesgo de suicidio en los pacientes neoplásicos

Primeros dos años del diagnóstico	Trastorno psiquiátrico actual (delirium y depresión mayor)
Ubicación gastrointestinal, pulmonar y cerebral	Trastorno psiquiátrico preexistente (depresión mayor de personalidad, abuso de sustancias)
Estadio avanzado de la enfermedad	Anamnesis personal y/o familiar positiva para intentos de suicidio.
Estado de postración física y pérdida de las propias capacidades funcionales. Dolor intratable	Escaso soporte afectivo-práctico por parte de las figuras referenciales. Pérdida de control y agotamiento de los recursos emocionales.

neoplasias con trastornos depresivos mayores y o de la activación con frecuencia de pensamientos relativos a la propia muerte y de darse muerte debido al enfrentamiento con una patología tan "maligna, deteriorante y destructiva" que al final dará el mismo resultado, todo lo cual se reafirma en lo demostrado en los estudios conducidos sobre el tema del suicidio en oncología que enfatizan como el *riesgo relativo de suicidio* en los pacientes neoplásicos sea equivalente a *dos-tres veces* el de la población general, existiendo variables que elevan el riesgo del mismo (TABLA 3).

Dentro del área de la secuelas psicopatológicas en los pacientes neoplásicos long-survivor o de larga sobrevida, se ha evidenciado que las secuelas se manifiestan con cuadros variables de sentimientos de incertidumbre, preocupación excesiva por la salud, sentimiento de pérdida de control, disfunciones sexuales y dificultades en la adaptación laboral, hasta una declinación evidente de la salud mental en general o claras condiciones de sufrimiento psíquico concordantes con un diagnóstico psiquiátrico "objetivable" en las tablas diagnósticas. Otros elementos significativos han sido obtenidos de la sobrevida o tumores desarrollados en la edad infantil o adolescencia, en cuyas situaciones existe un consenso general que los sujetos que llegan a la edad adulta no presentan trastornos psiquiátricos con prevalencias mayores a las que se presentan en la población en general pero sí problemas de relaciones interpersonales y psicosociales, donde específicamente los niños curados de neoplasias infantiles tienen un desarrollo psicológico más complejo y difícil debido a la posible aparición en la adolescencia de problemas relacionados con su imagen y sexualidad. Además se reportan en aquellas neoplasias cerebrales y leucémicas en las cuales han sido utilizados tratamientos de radiaciones craneales, un debilitamiento de las capacidades cognitivas, dificultades en el aprendizaje y capacidad de la atención, déficit de la memoria a corto plazo, con consecuentes problemas escolares y laborales. Evidentemente se presentan también disfunciones en las capacidades de adaptación a sucesivos eventos estresantes y las preocupaciones relativas al propio cuerpo y su funcionamiento. Es más, en un porcentaje no muy alto podría presentarse

residuamente en la edad adulta excesiva dependencia de los progenitores, tendencia a la introversión, al escaso desarrollo de las relaciones sociales, desconfianza en las relaciones interpersonales, menor tendencia a contraer matrimonio y dificultad de trabajo.

LA PSIQUIATRÍA DE ENLACE Y CONSULTORÍA

Los datos que hemos ilustrado indican, por lo tanto, que el diagnóstico de neoplasia, los tratamientos instaurados, las recidivas de la enfermedad, su progresión y también su superación o curación clínica pueden acompañarse de diversos trastornos psicológicos y psicopatológicos algunos de los cuales ciertamente importante en el plano del sufrimiento subjetivo y de sus repercusiones sociales y familiar. Existe aún hoy una cierta tendencia a interpretar erróneamente a los síntomas psicológicos de decaimiento, insomnio, fatiga o ansiedad como "reacciones normales, justificables y comprensibles". Mas exactamente, la equivocación está en la equivocación está en la *implícita ecuación de justificables y comprensible- normal y no patológico*. ; *La comprensibilidad no excluye en lo absoluto que el paciente se sienta mal y necesite ayuda!*. Existen distintas variables de equivocación que indican cierta desatención al enfermo lo cual se refleja en la **escasa demanda de consultoría psiquiátrica para el paciente**, con el riesgo de subestimar la morbilidad psicopatológica y consecuentemente un actuar de forma negativa sobre la calidad de vida del paciente; facilitar la cronificación de los trastornos psicopatológicos, el drop-out de las terapias y la escasa adherencia a los consejos terapéuticos (modificar estilo de vida, necesidad de chequeos médicos de control y prevención periódicos, etc...)

Cómo accionar para evitar estos riesgos? Existen tres puntos específicos e importantes que son:

- El Screening psicológico para la identificación precoz de los pacientes en riesgo de desarrollar patología psiquiátrica (predictivo) o para la identificación de los pacientes que presentan un trastorno de la esfera emocional que interfiere en su funcionamiento social (morbilidad actual) mediante el diálogo con el paciente o con instrumentos de valoración.
- La consulta psiquiátrica con sus condiciones indicadas a través de las pautas de cuando solicitarla (TABLA 4) y del donde y como realizarla.

Tabla 4.- Algunas de las condiciones indicadas para una valoración psiquiátrica mandatoria (1)

- Intentos de suicidio
- Trastornos del comportamiento o postura comportamentales insólitas e inadecuadas.
- Síntomas de ansiedad, depresión y disfunciones sexuales actuales, antecedentes del desarrollo de la enfermedad como consecuencia de eso.
- Historia personal en la cual existan registros de episodios de sufrimiento psíquico por los cuales el paciente ha sido tratado o seguido por especialistas.
- Actitudes de rechazo a las terapias propuestas.
- Conflictos entre pacientes, familia y el staff con problemas de gestión entre el personal.

- La instauración de un acuerdo de colaboración entre las figuras del staff terapéutico con miras a la integración de las funciones de especialidad a la formación del personal.

FACTORES PSÍQUICOS Y SUPERVIVENCIA

Existe una abierta relación entre las variables psicológicas y psicosociales y el pronóstico del cáncer sobre la cual se está construyendo en la actualidad una tendencia siempre en aumento a desarrollar modelos de intervención psicosocial que, si bien están dirigidos a *mejorar la situación emocional y calidad de vida del paciente*(objetivo de primer nivel) han intentado verificar su eficacia en *aumentar su supervivencia*(objetivo de segundo nivel). En base a esto, existen ciertos puntos de relevancia fundamental para favorecer la modalidad de comportamiento orientada hacia la salud-supervivencia:

- La presencia de una sistema de relaciones interpersonales (cónyuge, amigos íntimos) y un ambiente en el cual se sientan recíprocamente sostenidos y en el cual sea posible manifestar los propios problemas para recibir ayuda.
- Las modalidades de reacción a la enfermedad basadas en la confianza y en el deseo de combatir la enfermedad y la ausencia de síntomas de ansiedad paralizante o depresión - inercia- desesperación.
- Mecanismos psiconeuroendócrinos y psicoinmunológicos que pueden ser activados desde las modificaciones del estado emocional del paciente y de las eventuales incidencias de los estresores.
- Las variables psicosociales que pueden asumir un rol demostrado en las condiciones de la patología en los estadios precoces y en los sujetos más jóvenes, perdiendo importancia a medida que se agrava la

patología y con el aumentar de la edad, cuando otros factores adquieren mayor importancia (1)

CONCLUSIONES

Aunque se haya señalado que figuras psiquiátricas y psicológicas deberían ser siempre parte integrante de todo equipo oncológico y que **"las intervenciones psicoterapéuticas representan una complementación indispensable a cualquier tratamiento antineoplásico"** estamos aún muy distantes de obtener estos objetivos.

Una mayor integración entre las disciplinas psicológicas y oncológicas para enfrentar de forma más completa estos temas podría alumbrar un área difícil pero ciertamente importante, que involucra aspectos múltiples, desde la calidad de vida del paciente a la relación entre paciente y médico, del estudio de los comportamientos a la relación mente y cuerpo.

Por último, del todo ignorado e inexplorado parece ser hasta hoy el papel potencial de la terapias psicofarmacológicas. Solo enfocado en la prospectiva "paliativa" de aliviar y sedar desasosiegos y sufrimientos psíquicos, la psicofarmacoterapia podría en cambio reservar prospectivas interesantes, en particular en el sector de las terapias que sostienen a nivel cerebral neurotransmisores como la noradrenalina, serotonina y dopamina.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Biondi M, Costantini A, Grassi L. La mente e il cancro. 1era ed, Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1995.
- 2-Kaplan H, Sadock B. Comprehensive Textbook of Psychiatry/V. In: Lederberg M, ed, Psycho-Oncology. Maryland: Williams & Wilkins 1989, 1249-64.
- 3- Truncer M. Evaluación del riesgo de suicidio en pacientes oncológicos Universidad de Granada. 1996.

PARA EDITORES EJECUTIVOS DE REVISTAS MÉDICAS

La Sociedad Ecuatoriana de Editores Médicos, (SEEM),
invita a los directivos de revistas del área de la
salud que no sean socios de la SEEM, a comunicarse
con la entidad para fines de membresía.

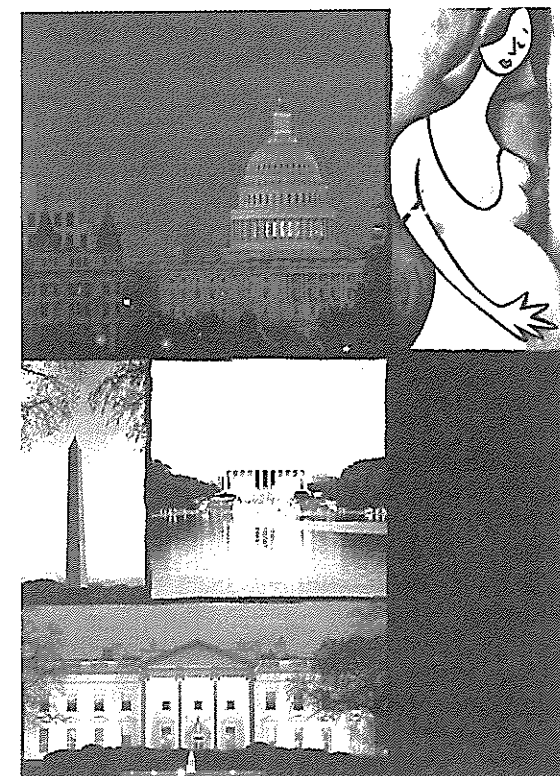
P.O.Box 09-01-10322

Fax 593-4/ 881862

Telf.:882282 / 889277

Guayaquil, Ecuador





XVI FIGO Congreso Mundial de Ginecología y Obstetricia

Washington, D.C.
Del 3 al 8 de septiembre del 2000

SOCIEDAD ECUATORIANA DE CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA SECLAP

IV Congreso Latinoamericano de la ALACE ALACE 2000 en la Mitad del Mundo

Quito, Septiembre 19 al 22 del 2000

Profesores invitados:

- Moisés Jacobs
- Jeffry Peters
- John Hunter
- Nataniel Soper
- Michel Gagner
- Cristian Klaiber
- Aurco Ludovico de Paula
- Guy Voeller
- Guy Caibere

Rol de la Cirugía en el Tratamiento de los Sarcomas de Tejidos Blandos.

Servicio de Cirugía. ION-SOLCA

Dr. Jaime Sánchez Sabando
Dr. Bolívar A. Villacís

Jefe, Servicio Ginecología. Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo. (Solca), Guayaquil.
Colaborador, Servicio Ginecología. SOLCA, Guayaquil.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de los tejidos blandos constituyen un grupo diverso de neoplasias originadas en el mesénquima que representan múltiples grados histológicos y diferentes variedades de acuerdo a la ubicación en los numerosos sitios anatómicos teniendo una peculiar forma de manifestarse en cada paciente. A la complejidad del estudio de estos tumores, se agregan las cambiantes modalidades diagnósticas y el espectro creciente de recursos originadas por la falta de una nomenclatura estandarizada. Como la cirugía sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento de los sarcomas de los tejidos blandos, surge la necesidad de establecer 2 sistemas coordinados:

Un sistema de clasificación en estadios quirúrgicos.

Un sistema de clasificación de los procedimientos quirúrgicos.

Con estos dos sistemas se intenta facilitar una evaluación significativa de los distintos métodos de tratamiento, quirúrgico y no quirúrgico, de los tumores musculoesqueléticos.

Clasificación de los Estadios Quirúrgicos.-

En primer lugar tenemos la clasificación TNM.

CUADRO # 1	
T	Tamaño del tumor siendo:
T 1	Tumor < de 5 cm.
T 2	Tumor > de 5 cm.
T 3	Tumor que invade hueso, vasos, nervios, independientemente de su tamaño.
N	Compromiso ganglionar
N 0	Sin compromiso ganglionar
N 1	Con Compromiso ganglionar
M	Metástasis a distancia
M 0	No existen metástasis
M 1	Presencia de metástasis
M X	No se pueden detectar metástasis
Además según el grado de malignidad se establece:	
G 1	Bien diferenciado
G 2	Moderadamente diferenciado
G 3	Pobremente diferenciado
G 4	Indiferenciado

Correspondencia y Separatas:
Dr. Jaime Sánchez Sabando, Servicio de Ginecología
ION-SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Cda. Atarazana, Telfs: 288088 - 281042
P.O.Box (09-01) 15028
Guayaquil - Ecuador

Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA.
Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador.

El segundo factor para la clasificación quirúrgica de los sarcomas de partes blandas es la ubicación del tumor en los diferentes compartimentos del cuerpo; definiéndose el mismo como la barrera anatómica delimitada por las aponeurosis y los elementos osteotendinosos. Esta localización puede determinarse en el pre operatorio mediante imagenología. Se dividen de acuerdo al compartimento en:

A. Intracompartimental.

B. Extracompartimental.

CUADRO # 2 Localizaciones Quirúrgicas (T)

Intracompartimental (T1)	Extracompartimental (T2)
Intraóseo	Intraóseo con extensión a los tejidos blandos
Paraóseo	Paraóseo con extensión extracompartimental
	Extensión a través del hueso o la fascia
Intraarticular	Intraarticular con extensión a los tejidos blandos
Superficial a la fascia profunda	Superficial con extensión a la fascia profunda
Comportamiento intramuscular	Extensión intercompartimental, bicompartimental o extracompartimental
Primariamente intracompartimental	primariamente extracompartimental
Radio del pie o de la mano	mediotarsiano y del retropie
Parte posterior de la pantorrilla	huevo popliteo
Parte anterior o externa de la pierna	triángulo inguino-femoral
Parte anterior del muslo	intrapelvianos
Parte interna del muslo	parte media de la mano
Parte posterior del muslo	fosa antecubital
Regiones glúteas	axila
Parte volar del antebrazo	periclavicular
parte dorsal del antebrazo	paravertebral
Parte anterior del brazo	cabeza y cuello
Parte posterior del brazo	pared torácica
Periescapular (posterior)	subescapular

Históricamente, la cirugía ha ocupado un papel preponderante en el tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos (STB) y durante ese tiempo múltiples técnicas quirúrgicas han sido ensayadas, con relativo éxito. La cirugía como modalidad única en el armamento terapéutico ha demostrado tener limitaciones en el control local del tumor con tasa de recurrencia in situ altos. Debido a esto, nuevas estrategias han sido desarrolladas que involucran a modalidades como la quimioterapia y radioterapia.



Las técnicas quirúrgicas usadas han sido descritas de acuerdo al margen histopatológico que se obtiene es decir: si se reseca todo el comportamiento anatómico afectado por el tumor, con o sin amputación la cirugía es radical. Amplia, si el tumor es removido con una cantidad variable de tejido normal usualmente dentro del mismo compartimiento. Marginal si la resección se realiza por fuera de la cápsula tumoral, e intracapsular (o intralesional), cuando se utiliza para reducir el volumen tumoral quedando tumor macroscópico. Ver cuadro #3

CUADRO # 3 Márgenes Quirúrgicos

Tipo	Plano de disección	Resultado
Intralesional	Lgrado para reducir el volumen	Deja tumor macroscópico
Marginal	Zona pericapsular reactiva	Frecuentemente deja tumor microscópico
Amplio	Manguito de tejido normal (intra-compartimental)	Puede dejar células malignas residuales
Radical	Fuera de los límites de compartimento (extracompartimental)	No deja enfermedad residual local.

En la evolución del tratamiento quirúrgico, inicialmente se optó por excisiones locales que en la mayoría de las ocasiones durante la revisión histopatológica presentaban márgenes positivos de tumor llegando hasta el 60%. Posteriormente excisiones radicales y amputaciones fueron usadas. Estos abordajes más agresivos redujeron la tasa de incidencia de recurrencia local pero con un aumento en incapacidad sobretodo en los sarcomas de extremidad. En cambio, con resecciones amplias y radicales la recidivas locales se encontraron por debajo del 50% llegando inclusive a 0 en los sarcomas de bajo grado histológico. Basado en estos resultados paulatinamente se fueron abandonando las resecciones intracapsular y marginal, y se ensayaron el uso de terapias adyuvantes con resecciones amplias y radicales. La introducción de la quimioterapia (QT) y radioterapia(RT) como terapia adyuvante, fue incluida basado en la premisa de reducir la incapacidad motriz producto de una intervención quirúrgica agresiva como la amputación, a cambio de una menos radical pero que ofrezca resultados similares o mejores a los obtenidos con cirugía solamente. Suit et al, Lindberg et al, y Mc Neer et al demostraron que combinando cirugía más RT se puede alcanzar un rango de control local superior a 80%, lo cual ofrecía un bajo nivel de recurrencias locales similares al obtenido en cirugías radicales y superior en referencia a la movilidad de miembros afectados. Rosenberg et al, demostró rangos similares de enfermedad y de supervivencia para pacientes tratados con amputación o la combinación de cirugía conservadora + RT. El uso de esta combinación ha sido aceptado ampliamente lo cual ha llevado a que la tasa de amputaciones haya disminuido por debajo del 10% en USA. En nuestra institución esta tasa se encuentra en el 12% según un estudio de Leone et al. La radiación puede ser administrada antes, durante o después del o los procedimientos quirúrgicos con una tasa de recurrencia probable del 5-20%. Cada una de estas opciones tienen

ventajas teóricas, entre ellas tenemos:

RT Pre-operatoria, ventajas:

- Abarca el sitio del tumor basado en la extensión y localización definida durante la evaluación clínico-radiográfica.
- Evita hipoxia tumoral y la radiosensibilidad disminuida que se puede observar en lechos tumorales previamente explorados.
- La resecabilidad puede mejorarse al reducir el tamaño del tumor y el riesgo de diseminación al inactivar las células tumorales.

RT Pre-operatoria, desventajas:

- Retraso para la resección y para empezar la quimioterapia sistemática post-operatoria.
- Puede dificultar una evaluación patológica correcta y consecuentemente alterar la información que se obtiene para dar un pronóstico, o comprometer la cicatrización tisular en la herida quirúrgica

RT Post-operatoria, ventajas:

- No retrasa la intervención quirúrgica lo cual provee, una evaluación histológica mejor que con una biopsia incisional.
- Evita el alto riesgo de complicaciones de la herida quirúrgica asociada a terapia pre-operatoria.

La **braquiterapia (BT)** en ciertos centros ha sido motivo de estudio como tratamiento adyuvante de los STB. En el MSKCC Harrison et al, evaluaron la eficacia de la BT en pacientes con STB de alto grado histológico con o sin refuerzo de RT, el control local observado con BT alcanzó el 90% en pacientes con márgenes libres y 59% con márgenes microscópico positivos; con relación a este último se ensayó BT+RT en combinación encontrándose mejor respuesta (90%).

Desafortunadamente, no existen estudios prospectivos randomizados que comparen la RT pre-operatoria con la post-operatoria. A pesar de esta controversia se prefiere usar la RT post-operatoria por todo lo anteriormente mencionado, sea RT con rayo externo o BT. Los resultados obtenidos son excelentes, mostrando una reducción estadísticamente significativa en las recurrencias locales en pacientes con STB de alto o bajo grado histológico. En la actualidad se prefiere usar la RT pre-operatoria en aquellos pacientes con STB de gran tamaño, localización profunda y alto grado histológico en donde existiría mayor dificultad para obtener márgenes quirúrgicos libre de tumor.

En referencia al uso de quimioagentes en el tratamiento adyuvante de los STB, existen múltiples protocolos y combinaciones reportados que involucran drogas como Doxorubicin o ifosfamida, o una combinación de ambos alcanzado rangos de respuestas por encima del 15-20%. La mayor ventaja de la QT adyuvante es el control sobre las metástasis y el control local en caso de existir márgenes positivos para tumor. Además, existen nuevas combinaciones ensayándose en el tratamiento de la extremidad, afecta que incluyen factor de necrosis tumoral, interferón y mephalan, como terapia de inducción para el control de sarcomas localmente avanzados, los resultados preliminares son alentadores.

Un problema que se observa con relativa frecuencia es que la mayoría de pacientes acuden a la consulta oncológica después de que su STB ha sido manipulado quirúrgicamente o durante el proceso de diagnóstico al realizar una biopsia. Davis et al, estudió el impacto de enfermedad residual sobre la recurrencia local de pacientes tratados inicialmente con una resección no planificada y en su estudio encontró que el 56.5% se presentaron con masa in situ en los pacientes que tuvieron márgenes positivos en la resección inicial vs. 18.8% de los que tuvieron márgenes negativos en la primera resección. Al momento de la resección se demostró que el riesgo de recurrencia local es mayor de pacientes con márgenes microscópicos positivos para tumor. El hallazgo de tumor en el espécimen patológico de la resección no planeada es un factor de riesgo importante para recurrencia local. Todo paciente con sospecha o diagnóstico de STB debe ser referido al especialista quien trabajará en un equipo multidisciplinario con el fin de plantear las opciones terapéuticas adecuadas, esta estrategia ha demostrado ser altamente eficaz.

RESUMEN

Durante el periodo de decidir que terapia usar, la biopsia y los estudios de imágenes son cruciales. La resección quirúrgica con RT es el estándar del tratamiento, el tumor debe ser resecado con márgenes libres de enfermedad. En relación, a la RT en que momento debe ser recomendada aún permanece sin esclarecerse. Antes de la cirugía, es particularmente atractiva para los tumores de gran tamaño en donde la amputación se necesita para el control. La BT es útil para la mayoría de los tumores de alto grado histológico, pero no tiene efecto en los de bajo grado. La RT postoperatoria puede ser aplicada selectivamente después de una evaluación histológica del tumor, método que tiene el inconveniente de abacar un gran campo. Combinar la QT y RT como terapia neoadyuvante antes de la cirugía ha demostrado un modesto mejoramiento en el control local, cuando es comparada con cirugía+RT. De acuerdo a los resultados quirúrgicos se establece el estadio quirúrgico como se observa en el cuadro #4

CUADRO # 4 Estadíos Quirúrgicos

Estadio Quirúrgico	Grado quirúrgico (G)	Localización quirúrgica (T)	Metástasis (M)
I A	Bajo (G1)	Intracompartimental (T1)	M0
B	Bajo (G1)	Extracompartimental (T2)**	M0
II A	Alto (G2)	Intracompartimental (T1)	M0
B	Alto (G2)	Extracompartimental (T2)**	M0
III	Cualquier G	Cualquier T	M1

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Gener RE, oore GE, Picker JW. Soft tissue sarcomas. Ann Surg 1975; 181:803-808.
- 2- Simon MA, Spanier SS, Enneking WF. Management of adult soft-tissue sarcomas of the extrities. Ann Surg 1979; 1:363-402.
- 3-Shiu MH, Castro EB, Hajdu SI, Fortner JG. Surgical

treatment of 297 soft tissue sarcomas of the lower extremity. Ann Surg 1975; 182:597-602.

4- Cantin J, McNeer GP, Chu FC, et al. The problem of local recurrence after tretment of soft tissue sarcoma. Ann Surg 1968; 168:47-53.

5- Simon MA, Enneking WF. The management of soft-tissue sarcomas of the extremities. J Bone Joint Surgical margins for soft-tissue sarcomas of the extremities. J Bone Jont Surg 1976; 317-327.

6- Rydholm A. Surgical margins for soft tissue sarcoma. Acta Orthop Scand, Suppl. 1997; 273:81-85.

7- Suit HD, Russell WO, Martin RG. Sarcomaa of soft tissue; clinical and histopathologic parameters and response to treatment. Cancer 1975; 35: 148-1483.

8- Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, et el. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. Cáncer 1981; 47:2391-2397.

9-McNeer GP, cantin J, Chu F, et el. Effectiveness of radiation therapy in the management of sarcoma of the soft somatic tissues. Cáncer 1968; 22:391-397.

10- Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue saarcomas of the extremities. Ann surg 1982; 196: 305-315.

11- Lawrence w Jr. Donegan WL, Nachimuth N, et al. Adult soft-tissue sarcomas: A pattern of care survey of the American college of surgeons. Ann Surg 1987; 205: 349-359.

12- Leone M, Alarcón C. Sarcomas de tejidos blandos de extremidades, Ion Solca. Estudio retrospectivo, análisis múltiples variables de pronóstico. Oncología 1999; 9: 65-70.

13- Robinson MH, Keus RB, Shasha D, et el. Is pre-operative radiotherapy superior to post-operative radiotherapy in the treatmente of soft tissue sarcoma?. Eur J Cáncer 1998; 34:1309-1316.

14-Harrison LB, Franzase F, Gaynor JJ, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial truck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27:259-265.

15- Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity J Clin Oncol 1998; 122: 1289-1293.

16-Brennan MF, Hilaris B, Shiu MH, et al. Local recurrence in adult soft-tissue sarcoma. Arch surg 1987; 122: 1289-1293.



17- Pisters Pw, Harrison LB, Woodruff JM, et al. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J Clin Oncol* 1994;12:1150-1155.

18 Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and mephalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996;224:756-764.

19- Davis AM, Kandel RA, Wunder IS, et al. The impact of residual disease on local recurrence in patients treated in patients treated by initial unplanned resection for soft tissue sarcoma of the extremity. *J Surg Oncol* 1997;66:81-87.

20- Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1995;32A:269-273.

Fume y vivirá poco.

El cigarrillo contiene sustancias químicas nocivas para la salud de quien lo consume y de quienes lo rodean. Algunas de ellas son: **ACETONA**, capaz de disolver pintura de uñas y pegamentos; **AMONIACO**, como el de limpiar baños; **ARSÉNICO**, que es veneno; **BENCENO**, que es un disolvente químico; **BUTANO**, como el de los fósforos; **CIANURO**, que es otro veneno; **POLONIO**, que es un componente de desperdicio ácido nuclear; **CADMIO**, que es usado en pilas recargables; **MONÓXIDO DE CARBONO**, como el de los autos; **ÁCIDO CLORHÍDRICO**, usado en cámaras de gas para ejecuciones...**NO FUME!**



Vol. 10 / No. 1-2 / Enero - Junio 2000



Tesis de Grado

A partir de la presente edición incorporamos en Oncología la sección destinada a publicar las tesis de grado doctoral por médicos que han realizado su entrenamiento de postgrado en el Instituto. Esperamos de esta manera poder contribuir con trabajos inéditos de investigación realizados exclusivamente en el Instituto Oncológico Nacional para que sirvan de referencia a la colectividad médica.

El Editor

Perfil Microbiológico del Paciente Infectado del ION "Dr. Juan Tanca Marengo".

Autora: Dra. Maritza Lara Valverde (*)

Director: Dr. Rafael Caputi O. (**)

(*) Médico Residente Postgrado Onco-Hematología Clínica. Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo"

(**) Médico Jefe del Servicio de Infectología. Coordinador del Postgrado de Medicina Interna. Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo"

RESUMEN

En una gran variedad de enfermedades neoplásicas las infecciones constituyen la mayor causa de muerte. En series mundiales recientes los gérmenes gram positivos representan el 60% de todos los episodios de bacteremia en los pacientes con enfermedades malignas. En el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Centro principal de atención del Cáncer en nuestro país, sin embargo, existe sólo un estudio realizado con hemocultivos que demuestra predominancia de gérmenes gram negativos y micóticos. Por esta razón se presenta a continuación el siguiente análisis del perfil microbiológico intrahospitalario de nuestro Instituto en el cual se demuestra el aumento de las infecciones por gram positivo a un 22% y la predominancia de *P. Cepacia* y *Cándida albicans* como los principales gérmenes que infectan a los pacientes del Área Clínica y a neutropénicos. Se da a conocer también la sensibilidad presentada por dichos gérmenes a los antibióticos de uso común en nuestro hospital y se establecen los esquemas terapéuticos más recomendados a ser aplicados en ellos para contribuir al mejoramiento significativo de su pronóstico.

INTRODUCCIÓN

1.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" la infección es una de las mayores causas de muerte de los pacientes neoplásicos. Sin embargo, existen muy pocos estudios, apenas uno del año 1996 realizado sólo con hemocultivos, que demuestren el perfil microbiológico de nuestro Hospital. Considerando que la infección según estudios realizados a nivel mundial

constituye la causa de muerte en el 75% de los pacientes leucémicos, 50% de los pacientes con linfoma y en muchos pacientes con otros tipos de carcinoma, comprenderemos entonces la importancia de conocer exactamente los tipos de gérmenes que colonizan intrahospitalariamente a nuestros pacientes al igual que la sensibilidad que presentan a determinados tipos de antibióticos, lo cual a su vez será la base de la terapéutica empírica, que de por sí constituye el pilar fundamental y en algunas ocasiones, como es el caso de pacientes neutropénicos febriles muy graves, la única arma a la que se tiene acceso antes de que se produzca la muerte del paciente infectado.

2. ANTECEDENTES Y SIGNIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Las infecciones son la mayor causa de muerte en una gran variedad de enfermedades neoplásicas. Los estudios de autopsias revelan infección como la causa de muerte en el 75% de los pacientes con leucemia aguda, el 50% de los pacientes con linfoma, y en muchos pacientes con carcinoma metastásico.(1)

El paciente con cáncer puede estar inmunocomprometido debido a la malignidad subyacente o al tratamiento antineoplásico. Neoplasias específicas pueden estar asociadas con déficits inmunes que predisponen a la infección con patógenos particulares. Por ejemplo, pacientes con Linfomas de Hodgkin o no Hodgkin suelen tener anomalías del sistema inmune celular que aumentan su riesgo para infecciones virales o micóticas. Modalidades terapéuticas tales como los corticoides, quimioterapia citotóxica y la irradiación localizada o diseminada producen deficiencias adicionales en las defensas del huésped. El resultado final de estas



anormalidades interrelacionadas de la función inmune es el paciente con cáncer inmunocomprometido. A continuación analizaremos brevemente los mecanismos que producen deterioro de las defensas en los pacientes con cáncer.

Barreras tegumentarias y mucosas.- La piel y las superficies mucosas constituyen las defensas primarias del huésped contra la invasión por microorganismos endógenos y adquiridos. La integridad de esta barrera física puede ser destruida por el tumor del paciente o por su tratamiento. Las células mucosas y epiteliales contienen receptores específicos e inespecíficos para la adherencia de microorganismos (2,3). Estos receptores pueden ser alterados por la enfermedad y por ciertas terapias, particularmente antibióticos, permitiendo la colonización del paciente con cáncer inmunosuprimido con patógenos nuevos(3-5). La colonización es influenciada por la supresión de la microflora anaeróbica del huésped, debido a que estos organismos pueden resistir a la colonización por patógenos aeróbicos (6). La flora anaeróbica es suprimida por muchos antibióticos, especialmente los betalactámicos. Los cambios de la mucosa proveen un nido para la colonización microbiana, un foco para infección local, y una puerta para la invasión sistémica.

Defensas fagocíticas.- Los neutrófilos y los monocitos-macrófagos son las mayores defensas celulares contra la mayoría de las bacterias y hongos(7). Sea que la enfermedad se relacione o sea consecuencia de la terapia, el grado de neutropenia severa está relacionado inversamente con el riesgo de infección severa(8). Para producir rápidamente los cambios que necesita, hay normalmente una gran reserva granulocítica en la médula ósea que excede el pool circulante de neutrófilos que está distribuido igualmente entre la corriente sanguínea y la parte marginal. La vida media de las células en el pool granulocítico circulante es de 6 a 7 horas, después de lo cual las células se colocan marginalmente a lo largo de las superficies endoteliales vasculares o se mueven hacia los espacios extravasculares. Si la granulopoyesis está deprimida sea por la enfermedad o el tratamiento, las reservas granulocíticas rápidamente son depletadas, con granulocitopenia severa consiguiente dentro de 5 a 7 días. Además de estos defectos cuantitativos, también hay defectos cualitativos que influyen en la quimiotaxis, fagocitosis, capacidad bactericida y la ausencia de la explosión respiratoria que usualmente acompaña la fagocitosis (9). Aunque la capacidad fagocítica permanece normal, las funciones leucocitarias quimiotácticas y migratorias espontáneas disminuidas han sido descritas en pacientes no tratados con linfoma y carcinoma, sugiriendo la presencia de un inhibidor circulatorio en el suero de estos pacientes (10,11). La quimioterapia del cáncer puede producir defectos de la función de los neutrófilos. Los corticoides por ejemplo, pueden disminuir la fagocitosis y la migración de los neutrófilos. La combinación de prednisona con vincristina y asparaginasa o 6 mercaptopurina y

methotexate pueden producir una disminución significativa en la capacidad fagocítica y destructora(12). Aunque el mecanismo no está comprendido, la actividad bactericida puede estar deteriorada transitoriamente los 3 meses posteriores a la radiación craneoespinal en los pacientes con leucemia, lo cual puede contribuir a las complicaciones infecciosas que ocurren durante ese período (13). Los narcóticos analgésicos tales como la morfina pueden causar una supresión dosis dependiente de granulocitos y pueden exacerbar las infecciones en animales de experimentación(14). El macrófago maduro es más resistente a la quimioterapia citotóxica que el granulocito y provee algo de capacidad fagocítica residual durante períodos de neutropenia severa. Produce una variedad de hormonas polipéptidas de bajo peso molecular que regulan la función linfocítica de los factores estimulantes de colonias que son importantes en la granulopoyesis (15). Si la función de los macrófagos está alterada, como con los esteroides, la defensa primaria contra los patógenos micóticos está alterada, agravando mucho más las defensas alteradas del huésped neutropénico. (16).

Inmunidad celular y humoral.- Los pacientes con neoplasias linfoides, especialmente Enfermedad de Hodgkin, pueden tener anormalidades de la inmunidad celular, tales como anergia y respuesta de fitohemaglutinina disminuida, la cual puede persistir incluso después de que la neoplasia subyacente ha sido tratada (17). Estos defectos son agravados por la quimioterapia con glucocorticoides y por infecciones que vuelven a los pacientes susceptibles a agentes virales o micóticos.

La quimioterapia citotóxica afecta adversamente las funciones de las células B y T, resultando en actividad opsonica disminuida, aglutinación inadecuada y lisis bacteriana, y neutralización deficiente de las toxinas bacterianas (18). La producción de anticuerpos deteriorada ha sido descrita en pacientes no tratados con leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple o enfermedad de Hodgkin (19). Los linfocitos supresores pueden contribuir a la producción deteriorada de anticuerpos en pacientes con mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin y pueden relacionarse a las infecciones micóticas que se observan en muchos de estos pacientes.

La importancia de las defensas humorales en el paciente con cáncer ha llegado a ser aparente desde muchas líneas de evidencia (20-24). En primer lugar, los pacientes con producción de anticuerpos defectuosa (como la leucemia linfocítica crónica y el mieloma múltiple) tienen una frecuencia incrementada de infecciones piógenas, incluso aunque no estén neutropénicos. Los pacientes con leucemia aguda tienen niveles muchos más bajos de anticuerpos al glicolípido core de las Enterobacterias que los pacientes que no tienen cáncer, y estos niveles de anticuerpos caen aún más en los pacientes que reciben terapia citotóxica (25).

Sistema reticuloendotelial y esplenectomia.- El bazo sirve como filtro mecánico y fuente temprana de actividad opsonizante. Algunos pacientes con cáncer son esplenectomizados, consecuentemente están en riesgo incrementado a septicemia con bacterias encapsuladas (26). La septicemia en estos pacientes es característicamente fulminante, con gran número de organismos en la corriente sanguínea. La bacteremia con *S. Neumoniae* o *H. Influenzae* puede ocurrir incluso en pacientes no granulocitopénicos, sugiriendo que la esplenectomia es un factor de riesgo importante para pacientes con cáncer (27-29). La esplenectomia parece no aumentar el riesgo en la mayoría de las infecciones no bacterianas (30).

Nutrición.- La malnutrición es una complicación frecuente del cáncer y su tratamiento contribuye a la pérdida de la integridad de la barrera tegumentaria y mucosa, a la capacidad fagocítica deteriorada, a la disminución de la movilización de macrófagos y a la depresión de la función linfocítica. La nutrición parenteral total para atenuar la supresión de la médula ósea inducida por drogas o disminuir el daño de las células mucosas ha producido resultados mixtos en los estudios clínicos (31).

Flora microbiana exógena y endógena.- Más del 80% de las infecciones que ocurren en los pacientes con cáncer se originan de la flora microbiana endógena, casi la mitad de los cuales son adquiridos por el paciente durante la hospitalización. Los gérmenes que más frecuentemente se aíslan son las bacterias gram positivas, las gram negativas y *Cándida albicans* (32-36). Numerosas fuentes contribuyen a la colonización del paciente hospitalizado, incluyendo transmisiones de los médicos a pacientes y de paciente a paciente; la contaminación de aire, agua, alimentos; equipos tales como catéteres, ventiladores o humidificadores; y procedimientos médicos o quirúrgicos (37,38). Estos reservorios inanimados de microorganismos requieren vectores humanos para la transmisión y particularmente son incrementados por la técnica de mal lavado de manos (39). Menos del 30% de los médicos protege a los pacientes de infecciones serias lavando sus manos entre paciente y paciente (40). Esto implica la necesidad para una educación continua de esta importante práctica de control de la infección. La tecnología corriente ha proveído nuevas rutas para la transmisión de microorganismos, particularmente el uso incrementado de catéteres, líneas de hiperalimentación y aparatos de monitorización hemodinámica (41,42). Incluso los desinfectantes y antisépticos utilizados para limpiar la piel antes de un procedimiento invasivo están ocasionalmente contaminados (43).

Con los avances en el manejo de las enfermedades neoplásicas, la mejoría subsecuente de los "estados libres de enfermedad" y la mayor tendencia al manejo de los pacientes en forma ambulatoria, las complicaciones infecciosas han llegado a ser causas frecuentes de morbimortalidad en los pacientes neoplásicos.(44)

PATÓGENOS PREDOMINANTES EN EL PACIENTE CON CÁNCER:

Hasta el año 1970, 2 revisiones del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) para determinar el espectro de los microorganismos y mortalidad asociada en los pacientes oncológicos encontró que la bacteremia ocurría en el 67% de los pacientes hospitalizados con cáncer y que estaba asociada con mortalidad y morbilidad significativa. Los organismos gram negativos aeróbicos fueron los más frecuentemente aislados y de allí que la mayoría de los esfuerzos estuvieron encaminados a mejorar el manejo de la bacteremia debida a este tipo de gérmenes(45).

Diez años después un estudio realizado por la Organización Europea para la investigación y tratamiento del Cáncer demostró cambios en los patrones de infección, aislándose bacterias gram positivas tan a menudo como las bacterias gram negativas en la mayoría de los Centros Oncológicos(44). Los organismos anaeróbicos eran los menos comunes, con sólo el 5% de los casos. En el MSKCC desde 1977 a 1987 la incidencia de bacteremia por gérmenes gram positivos se incrementó del 14 al 23% (46). La Bacteremia debida a gérmenes gram positivos representa actualmente del 55 al 60% de todos los episodios de bacteremia en los pacientes con cáncer.

Entre los factores que se cree han promovido el incremento de las infecciones por bacterias gram positivas se encuentra la administración de regímenes de quimioterapia agresivos, el uso de catéteres intravasculares y la utilización indiscriminada de agentes antibacterianos profilácticos contra gérmenes gram negativos. (47)

S. Aureus, *S. Epidermidis* y especies de estreptococos son los gérmenes gram positivos más comúnmente aislados. *E. Coli*, *K. Pneumoniae* y *P. Aeruginosa* cuentan como los gérmenes gram negativos predominantes en el paciente oncológico (48,49).

Un estudio realizado en el año '96 en nuestro Instituto reportaba datos de incidencia de hemocultivos para gérmenes gram positivos de tan sólo un 5%(50). El presente estudio tratará de demostrar el perfil microbiológico actual de nuestros pacientes, analizando de esta forma si ha habido o no variación del mismo con todas las consecuencias pronósticas y terapéuticas que esto implicaría.(51-53)

3. PROPÓSITO Y OBJETIVOS DE LA TESIS

PRIMARIOS:

- El conocimiento de los gérmenes más frecuentes que afectan al paciente infectado de nuestro Instituto.
- Determinar el perfil microbiológico de nuestro Hospital.
- Determinar los regímenes terapéuticos empíricos más adecuados a aplicar en dichos pacientes.
- Contribuir al mejoramiento significativo del pronóstico de tales individuos.



SECUNDARIOS:

Determinar si existe una mejor y más generalizada técnica de toma de cultivos

- Determinar si existe o no aumento de la incidencia de infecciones por gérmenes gram positivos.

4. HIPÓTESIS BÁSICA

El conocimiento del Perfil Microbiológico Intrahospitalario del paciente infectado del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", al igual que el conocimiento de la sensibilidad a los distintos tipos de antibióticos demostrado por los antibiogramas respectivos permitirá formular adecuados regímenes antibióticos terapéuticos empíricos que ayudarán a mejorar significativamente el pronóstico de dichos pacientes.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño o tipo de investigación: Estudio prospectivo y observacional.

Area de estudio: Infectológica

Universo (población) y muestra: El Universo del estudio corresponde a los pacientes del Instituto Oncológico "Dr. Juan Tanca Marengo". Se incorporarán a la Investigación los individuos que reúnan los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados en el piso clínico y en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo".

- Desde el 1º de julio de 1998 hasta el 31 de junio de 1999.
- Se incluyen en el estudio pacientes de ambos sexos con edad mayor a 15 años
- Pacientes con neoplasias hematológicas y/o tumores sólidos
- Pacientes que hayan estado ingresados por lo menos durante 72 horas en las áreas antes referidas.
- Todo paciente con temperatura mayor a 38°C y/o afebriles con puerta de entrada evidente que nos dé una sospecha de infección.
- Se incluyeron pacientes neutropénicos febriles o afebriles, que tuvieron conteo granular absoluto < 1000 x/ml, a quienes se les realizó hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, cultivo de secreciones o líquidos estériles para determinar su perfil microbiológico.
- Pacientes colonizados por bacterias gram positivas, gram negativas o gérmenes micóticos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 15 años
- Pacientes correspondientes a los pisos quirúrgico, pediátrico, emergencia y de consulta externa del Hospital.
- Pacientes HIV positivos.

VARIABLES Y SU MEDICIÓN

DEFINICIONES DE LAS VARIABLES: INDICADORES, ESCALAS E ÍNDICES

Perfil microbiológico intrahospitalario: Microorganismos más comunes que colonizan a un grupo de huéspedes en un Hospital determinado durante un periodo de tiempo específico. Nuestro estudio incluye gérmenes gram positivos, gram negativos y micóticos.

Indicadores: Presencia de los gérmenes en cultivos.

Cultivos: Medios donde se propagan los microorganismos. Incluyen hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, cultivos de secreciones y de líquidos biológicos.

Bacteremia: Presencia de un germen en el hemocultivo.

Paciente infectado.- En nuestro estudio todo aquel que presente signos de infección luego de las primeras 72 horas de ingreso al área correspondiente.

Infección: Implantación y desarrollo en el organismo de seres vivos patógenos, acción morbosa de los mismos y reacción orgánica consecutiva. Los signos de infección en nuestro estudio variarán de acuerdo a si el paciente es neutropénico o no.

Neutropenia: Conteo neutrofílico < 500/mm³ o < 1000/mm³ con declinación esperada a < 500/mm³. Es de alto riesgo si se mantiene por más de 7 días.

INDICADORES DE INFECCIÓN: Pueden ser clínicos o de laboratorio.

Indicadores clínicos en el paciente no neutropénico:

Fiebre: Una temperatura oral simple de > 38.3°C (101°F); o > 38°C (100.4°F) durante un periodo de al menos una hora, en ausencia de condiciones ambientales obvias que la produzcan. Es detectada por el personal de enfermería cuando realiza rutinariamente las tomas de temperatura cada 8 horas.

Detección de un foco infeccioso: Se consideró pulmonar si se hallaban signos o síntomas pulmonares tales como tos, hemoptisis, expectoración, dolor torácico, disnea o radiografías positivas para lesiones condensativas. Foco urológico si habían signos de disuria. Foco gastrointestinal cuando existía síndrome diarreico o dolor abdominal. Foco meníngeo cuando se encontraban signos de afectación al sistema nervioso central como rigidez de nuca, cefalea intensa, obnubilación o signos de focalización.

Indicadores de Laboratorio:

Leucocitosis

Cultivos positivos para determinado germen.

Indicadores clínicos en el paciente neutropénico:

Fiebre: Puede estar presente o ausente.

Shock: Hipotensión < 90 mm/Hg en un paciente previamente normotenso.

Indicadores de Laboratorio:

Biometrías hemáticas

Cultivos positivos

Sensibilidad: Es el grado de susceptibilidad que presenta un microorganismo in vitro a determinado antibiótico.

Indicadores:

Antibiograma: Prueba de determinación in vitro del grado de sensibilidad de un germen a los distintos antibióticos. Es medido a través de la técnica de CIM.

CIM (Concentración inhibitoria mínima): Es la mínima cantidad de antibiótico necesario que permite inhibir el crecimiento de un organismo patógeno.

Escala:

Sensible: Cuando la bacteria es inhibida in vitro por el antibiótico utilizando cantidades mínimas.

Intermedio: Cuando se necesita mayor cantidad de antibiótico que la normal para inhibir a la bacteria.

Resistente: Cuando la bacteria no es inhibida en su crecimiento por el antibiótico utilizado. En nuestro trabajo incluye las categorías intermedio y resistente.

Regimen terapéutico empírico: Conjunto de drogas utilizadas, ya sean solas o en combinación, para atacar a un germen específico antes de conocer el resultado de un cultivo.

Indicadores.

Monoterapia.

Terapia de dos drogas sin Vancomicina.

Terapia que incluye Vancomicina más una u otras 2 drogas.

Terapia antimicótica

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La hoja estadística constó de los siguientes datos: Número de historia clínica, nombre del paciente, edad del paciente, sexo, patología, sección del Hospital donde se obtuvo el cultivo, fecha de ingreso, fecha en la que se presentó la infección, media de días en los que se presentó la infección, presencia de neutropenia, mortalidad, diagnóstico probable, tipo de muestra, germen aislado en la muestra y antibiograma.

PROCEDIMIENTOS

En el Laboratorio los cultivos fueron sometidos primero al sistema BACTEC 9050, el mismo que identificó gérmenes gram positivos o gram negativos en un tiempo aproximado de 6 horas. Luego de ello se utilizó para la identificación específica de la bacteria el sistema de reactivos API (Analytical Profile Index) proporcionado por los Laboratorios Mériex y finalmente el sistema de antibiograma utilizado fue el ATB que corresponde a la técnica de concentración inhibitoria mínima. Este proceso

tuvo una duración de 8 días en el caso de hemocultivos y de 48 horas en el resto de cultivos.

El control interno de calidad en el Laboratorio microbiológico de nuestro Instituto se hizo a través de las normas del ATCC (American Type Culture Collection).

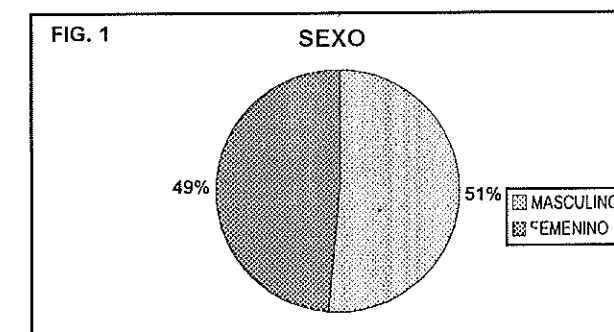
La limitación de este estudio constituyó la falta de recursos económicos para que los pacientes se realicen todos los cultivos necesarios, por lo tanto se seleccionó únicamente el cultivo a realizar de acuerdo a la sintomatología y signos que presentó el paciente.

PLAN PARA PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

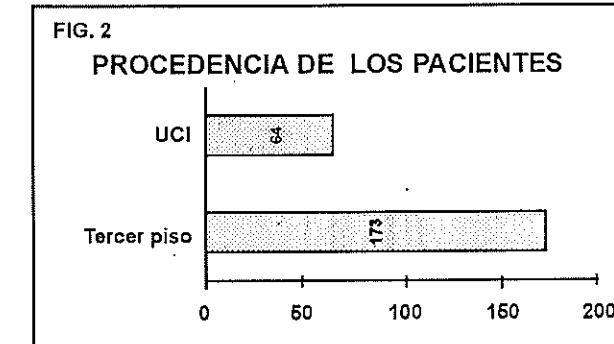
La recolección de datos se hizo con un esquema simple de anotar los mismos en la hoja estadística de acuerdo a como se obtuvieron los resultados de los diferentes cultivos realizados en el Laboratorio. Para el análisis se utilizó una base de datos bajo el sistema de computación SPSS, al igual que se hizo una suma confirmatoria de los datos obtenidos en las diferentes hojas estadísticas.

RESULTADOS EN LA POBLACIÓN GENERAL

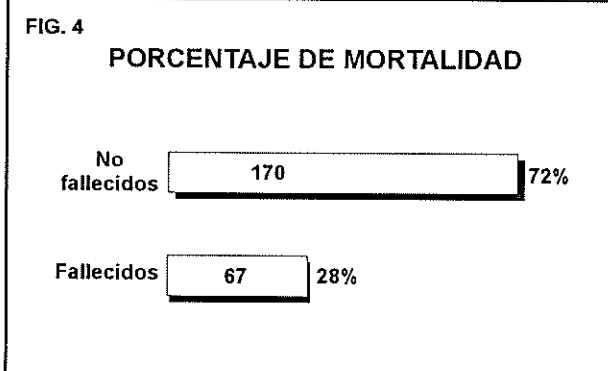
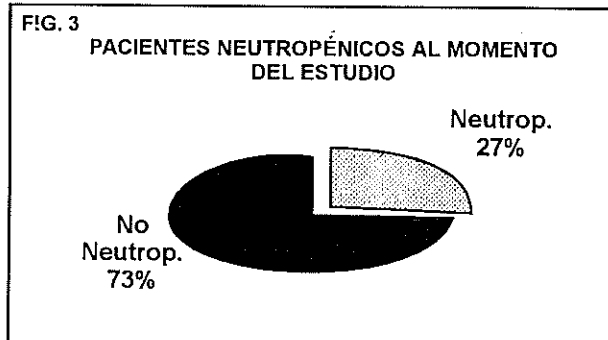
En nuestro trabajo investigativo se incluyeron 237 pacientes que reunieron criterios de infección intrahospitalaria los cuales correspondieron al 7% de la población ingresada al Instituto durante el tiempo que duró este estudio. De éstos 122 fueron varones (51.5%) y 115 mujeres (48.5%). Fig 1



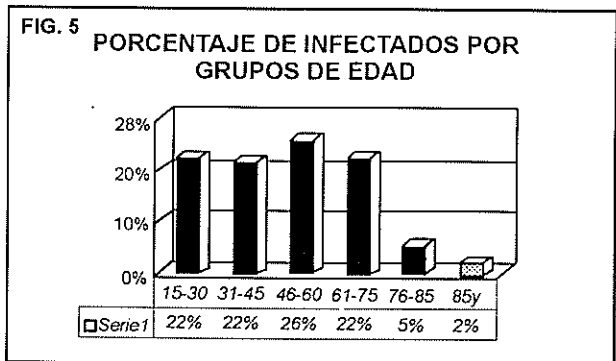
173 pacientes (73%) procedieron del 3er piso ó Sección clínica del Instituto y sólo 64 (27%) correspondieron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Fig 2



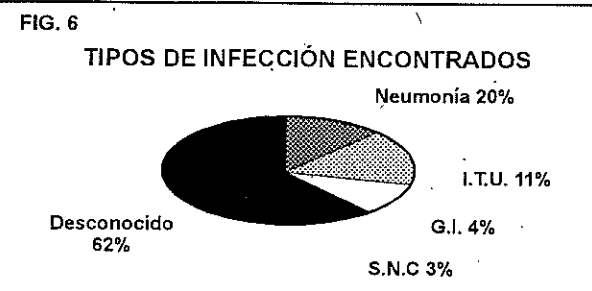
El 26.6% de los pacientes (63 casos) estuvieron neutropénicos al momento de la infección y se registró una mortalidad total del 28.3% (67 casos). Fig. 3 y 4



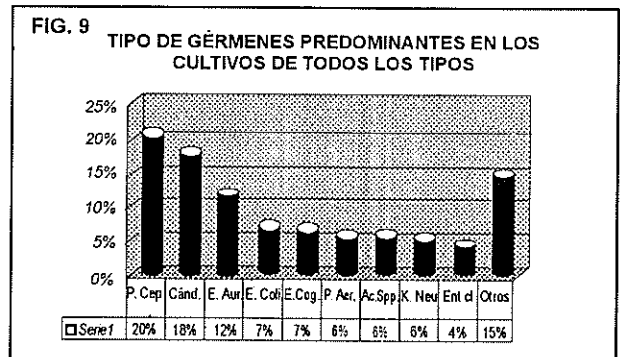
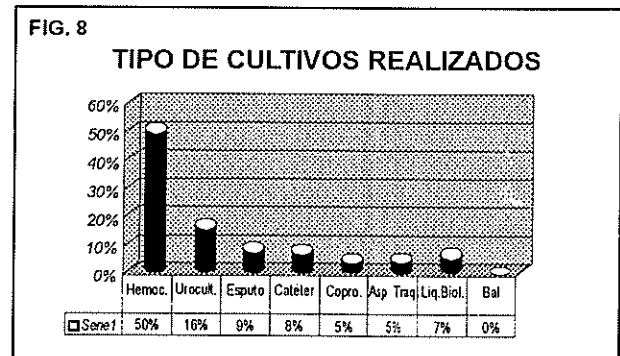
La media de edad de los pacientes al momento de la infección fue de 48 años con una SD $\pm$ 19.2. El grupo de edad más afectado fue el de 46-60 años (26%) seguido del de 15 a 30 años (22.3%), el de 61 a 75 años (22.3%) y el de 31 a 45 años (21.5%). Fig 5



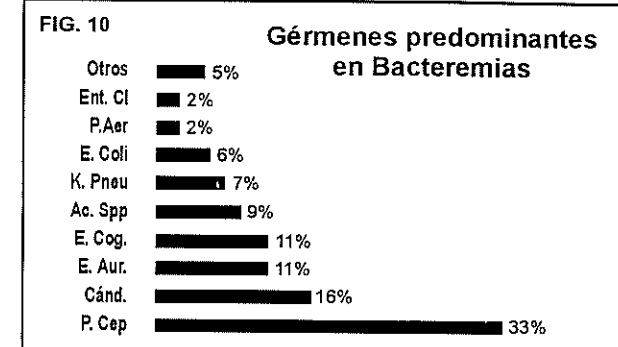
La media de tiempo en la cual se presentó la infección fue de 10 días (SD $\pm$ 8.1). 48 pacientes (20.6%) presentaron sintomatología correspondiente a proceso neumónico, 26 (11.3%) tuvieron síntomas de infección urinaria, 10 pacientes (4.6%) presentaron síndromes diarreicos y 7 pacientes tuvieron signos meníngeos (3.3%). En el 59.9% no se encontró sitio de origen de la infección. Fig 6



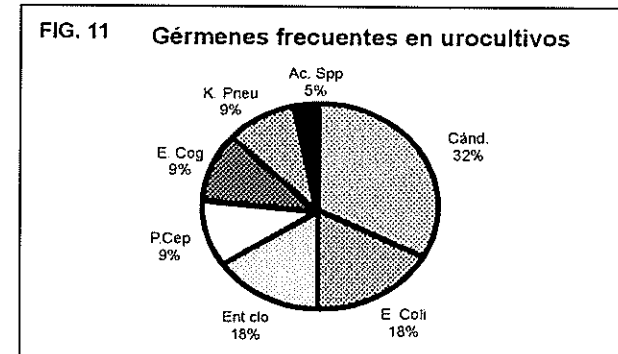
Durante el período de estudio de este trabajo se realizaron 446 cultivos de todos los tipos, de los cuales 206 fueron positivos (46.2%) y 240 negativos (53.8%). En su gran mayoría fueron hemocultivos con 225 registros (50.4%), seguidos de los urocultivos con 72 muestras (16.1%), cultivos de esputo 39 muestras (8.7%), catéteres 34 muestras (7.6%), coprocultivos 22 muestras (4.9%), aspirados traqueales 21 muestras (4.7%) y 1 muestra de lavado broncoalveolar (0.2%). Los cultivos de líquidos biológicos de todos los tipos (pleural, ascítico, LCR y pericárdico) correspondieron a 32 muestras (7.1%). Fig 7, 8 y 9.



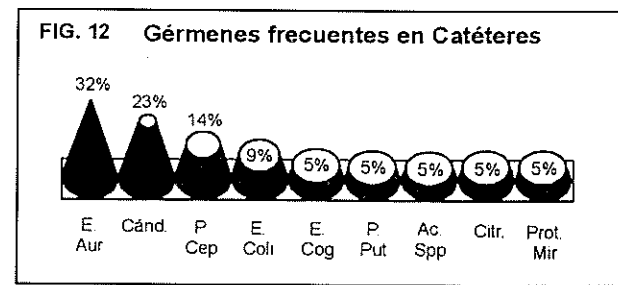
El 45.8% de los hemocultivos (103 muestras) fueron positivos. El germen predominante fue *Pseudomona cepacia* con 34 aislamientos (33%), seguido de *Cándida albicans* con 16 casos (15.5%), *Estafilococo Aureus* y *Coagulasa negativo* con 11 casos cada uno (22.8%) y *Acinetobacter spp* 9 casos (8.7%). Los episodios de bacteremia se presentaron en 92 pacientes (38.8%) produciendo una mortalidad del 33.7% (31 casos). 9 pacientes (9.7%) presentaron 2 episodios de bacteremia y sólo 1 paciente (1.08%) presentó 3 episodios. La bacteremia fue ocasionada por 2 agentes distintos sólo en 4 pacientes (4.3%). La fungemia se presentó en 14 pacientes (15.2%) produciendo una mortalidad del 35.7% (5 casos). Fig 10



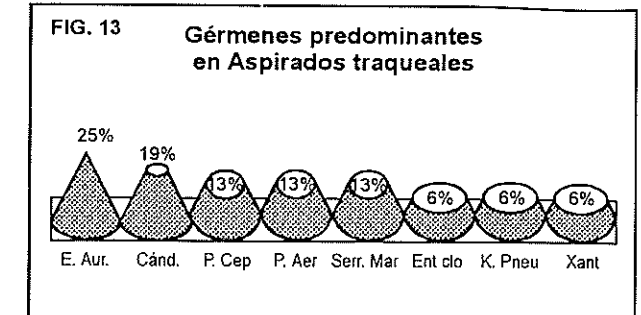
En cuanto a los urocultivos, el 30.6% (22 muestras) fueron positivos. El germen aislado predominantemente fue *Cándida albicans* con 7 muestras (29.2%), seguido de *Escherichia Coli* 4 muestras (16.7%) y *Enterobacter cloacae* 4 muestras (16.7%). Fig 11



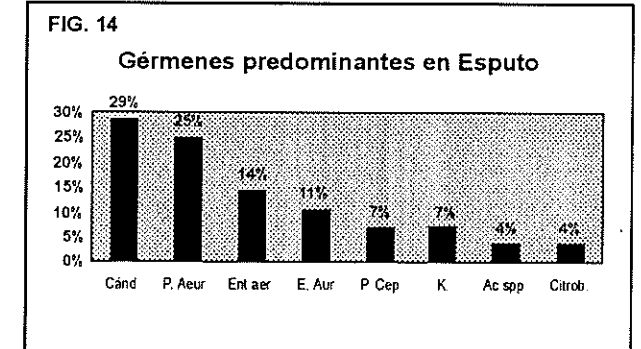
De los catéteres, el 64.7% (22 muestras) fueron positivos. En ellos predominó el *Estafilococo aureus* con 7 muestras (31.8%) seguido de *Cándida albicans* (22.7%), *Pseudomona cepacia* 3 muestras (13.6%) y *Escherichia coli* 2 muestras (9.1%). Fig 12



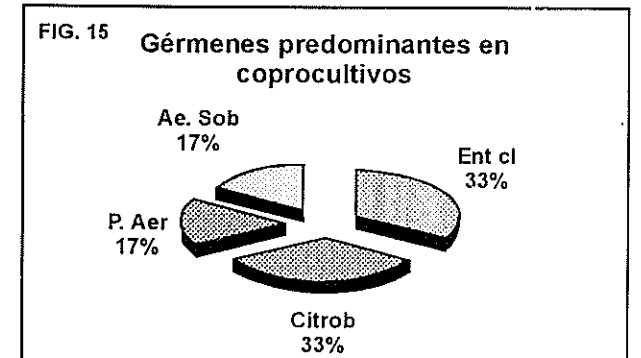
El 76.2% de los aspirados traqueales (16 muestras) fueron positivos. El germen predominante fue *Estafilococo aureus* con 4 muestras (25%) seguido de *Cándida albicans* 3 muestras (18.8%) y *Pseudomona cepacia*, *Pseudomona aeruginosa* y *Serratia marcescens* con 2 muestras cada una (12.5%). Se realizó 1 lavado broncoalveolar aislándose en él *Pseudomona aeruginosa*. Fig 13



El 71.8% de los cultivos de esputo (28 muestras) fueron positivos. El germen más frecuentemente aislado fue *Cándida albicans* con 8 muestras (28.6%) seguida de *Pseudomona aeruginosa* 7 muestras (25%) y *Enterobacter aerógenes* 4 muestras (14.3%). Fig 14



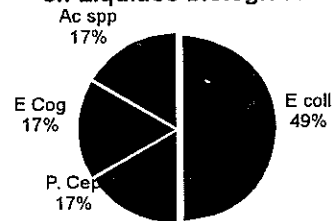
Sólo el 27.3% de los coprocultivos fueron positivos (6 muestras). Los gérmenes más frecuentes en ellos fueron *Enterobacter cloacae* y *Citrobacter diversus* con 2 muestras cada uno (33.3%). Fig 15



En cuanto a los líquidos biológicos, el 18.7% (6 muestras) fueron positivas. El germen predominante fue *Escherichia coli* con 3 muestras (50%). Fig 16



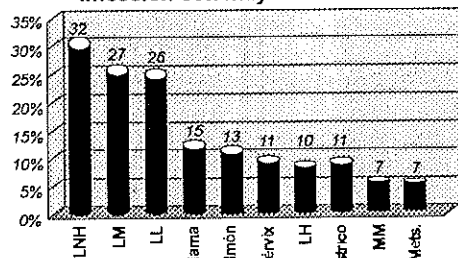
FIG 16 Gérmenes predominantes en Líquidos biológicos



En cuanto al tipo de patología en el que se presentaron los episodios de infección predominaron las neoplasias hematológicas en las cuales se encasillaron el 43% de los pacientes, siendo la más frecuente Linfoma no Hodgkin con 32 casos (13.5%), Leucemias mieloides 27 casos (11.4%), Leucemias Linfoides 26 casos (11%), Linfoma de Hodgkin 10 casos (4.2%) y Mieloma Múltiple 7 casos (3%).

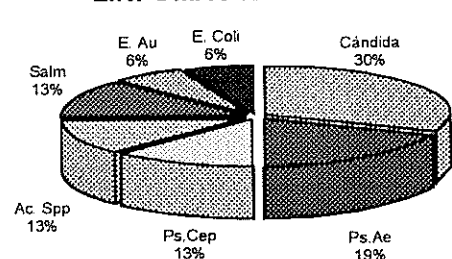
De los tumores sólidos, los más frecuentes fueron Cáncer de mama con 15 casos (6.3%), Cáncer de pulmón 13 casos (5.5%), Cáncer gástrico y de cérvix con 11 casos cada uno (4.6%); y Cáncer metastásico con 7 casos (3%). Fig 17

FIG 17 Tipo de patologías en los que se presentó infección con mayor frecuencia



En los Linfomas no Hodgkin que fue la patología más frecuente de este estudio el germen aislado mayormente fue *Cándida* (10%) seguido de *Pseudomona aeruginosa* (6%) y *P. Cepacia* (4%). Fig 18

FIG 18 LINFOMAS NO HODKING

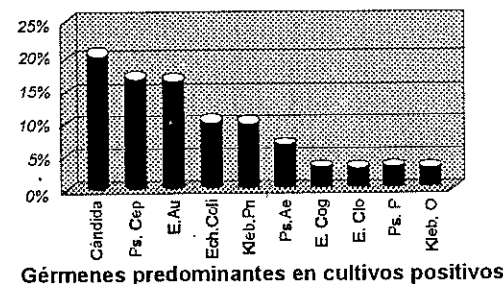


Gérmenes predominantes en cultivos positivos

En las Leucemias mieloides predominaron *Cándida albicans* (8.2%) y *P. Cepacia* (6.8%) Fig. 19. En las Leucemias linfoides predominó *Estafilococo coagulasa* negativo (9.6%), *Escherichia coli* (7.7%) y *P. Cepacia* (5.8%) Fig. 20. En los Linfomas de Hodgkin los gérmenes más frecuentes fueron *Estafilococo aureus* y *Cándida*

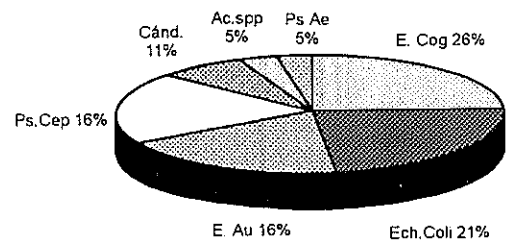
(15% cada uno) Fig. 21. En el Mieloma Múltiple Fig. 22 predominó *P. Cepacia* (40%).

FIG 19 LEUCEMIAS MIELOIDES



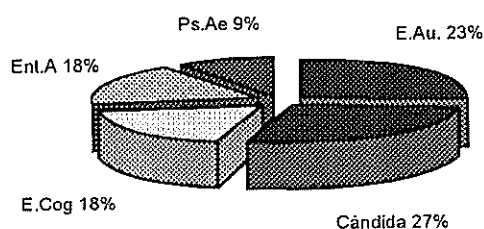
Gérmenes predominantes en cultivos positivos

FIG 20 LEUCEMIAS LINFÓIDES



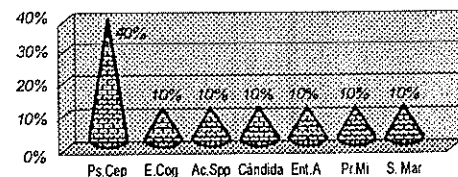
Gérmenes predominantes en cultivos positivos

FIG 21 LINFOMA DE HODKING



Gérmenes predominantes en cultivos positivos

FIG 22 MIELOMA MÚLTIPLE



Gérmenes predominantes en cultivos positivos

En cuanto a los tumores sólidos, en Cáncer de mama predominó *Cándida* (17.9%) y *P. Cepacia* (7.1%) Fig. 23. En Cáncer de pulmón Fig. 24, cérvix Fig. 25, gástrico Fig. 26 y metastásico los gérmenes más frecuentes fueron *P. Cepacia* y *Cándida albicans* Fig. 27.

FIG 23 CÁNCER DE MAMA

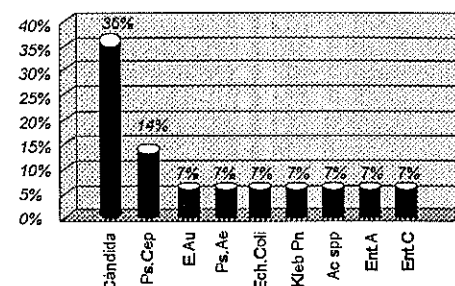
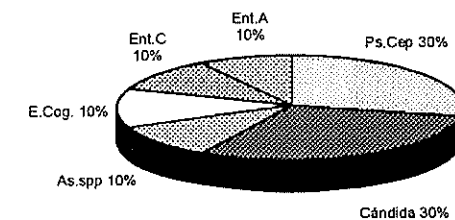
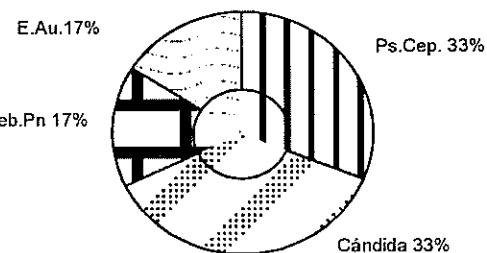


FIG 24 CÁNCER DE PULMÓN



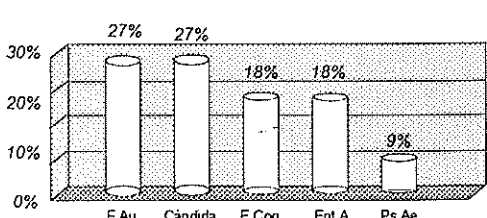
Gérmenes predominantes en cultivos positivos

FIG 25 CÁNCER DE CÉRVIX



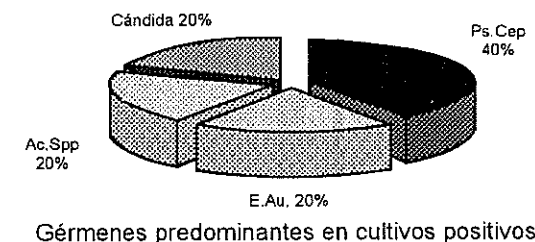
Gérmenes predominantes en cultivos positivos

FIG 26 CÁNCER GÁSTRICO



Gérmenes predominantes en cultivos positivos

FIG 27 CÁNCER METASTÁSICO



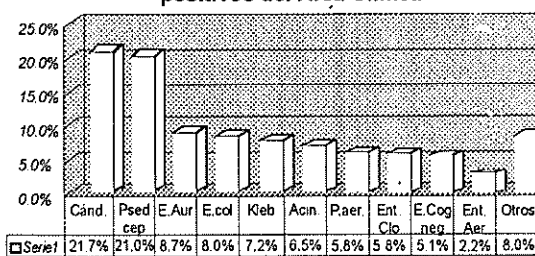
Gérmenes predominantes en cultivos positivos

RESULTADOS DEL TERCER PISO O AREA CLINICA

El 73% de los pacientes de nuestro estudio (173 casos) correspondieron al piso clínico del Instituto. Tanto por el volumen de pacientes como también por las condiciones clínicas diferentes a las de los pacientes de Terapia Intensiva procederemos a analizar estas 2 poblaciones por separado.

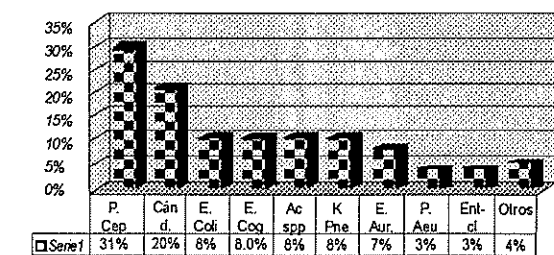
En el 3er. piso la edad promedio de los pacientes fue 46 años (SD ± 18.4). El 54.3% fueron varones y el 32.9% de los casos (57 pacientes) estuvieron neutropénicos al momento de la infección. La mortalidad fue del 24.9% (43 casos). El promedio de días en los que se presentó la infección fue 10.6 (SD ± 8.8). Predominaron las patologías hematológicas: Linfoma no Hodgkin contó para 30 casos (17.3%) seguido de las Leucemias mieloides 24 casos (13.9%), Leucemia linfóide 22 casos (12.7%). El cáncer de mama se presentó en 12 pacientes (6.9%) y el cáncer de pulmón en 10 casos (5.8%). En estos pacientes se realizaron 311 cultivos de los cuales el 44.3% (138 muestras) fueron positivos. El germen aislado en mayor proporción si contamos los cultivos de todos los tipos fue *Cándida albicans* con 30 muestras (21.7%) seguida de *Pseudomona cepacia* con 29 muestras (21%) y *Estafilococo aureus* con 12 muestras (8.6%). Fig 28

FIG 28 Gérmenes más frecuentes en cultivos positivos del Area Clínica



El 53.4% de estos cultivos (166 muestras) fueron hemocultivos. De ellos el 44.5% (74 muestras) fueron positivos, predominando como germen aislado la *Pseudomona cepacia* con 23 muestras (31%), seguida de *Cándida albicans* 15 muestras (20%) y *Escherichia coli*, *Estafilococo coagulasa* negativo, *Acinetobacter* spp y *Klebsiella pneumoniae* con 6 muestras cada una (8.1% cada uno). Fig 29

FIG 29 Bacteremia en el Área Clínica



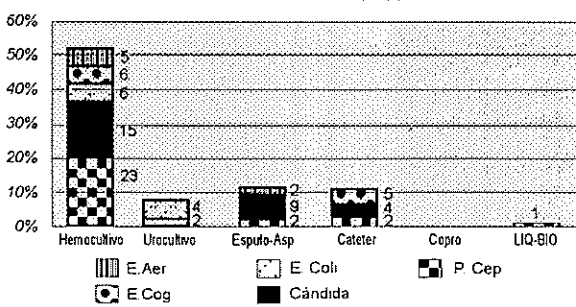
El 15.4% de los cultivos (48 muestras) fueron urocultivos. En los 14 urocultivos positivos (29.1%) los gérmenes predominantes fueron *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* con 4 muestras cada uno (28.5%).

El 13.5% de los cultivos (42 muestras) correspondieron a cultivos de esputo, aspirados traqueales y líquidos pleurales realizados a los pacientes con síntomas neumónicos. El 61.9% de estos cultivos (24 muestras) fueron positivos y el germen más frecuentemente aislado en ellos fue *Cándida albicans* en 9 muestras (21.4%), seguido de *Pseudomona aeruginosa* en 5 muestras (11.9%) y *Enterobacter aerógenes* en 3 muestras (7.1%). Cultivos de catéteres se realizaron en 24 ocasiones (7.7%). 16 muestras fueron positivas (66%). En ellos el germen predominante fue *Estafilococo aureus* (20.8%) seguido de *Cándida albicans* (16.7%) y *Pseudomona cepacia* (8.3%).

El 5.1% de las muestras (16) fueron coprocultivos. El 31% (5 muestras) fueron positivos, con *Enterobacter cloacae* y *Citrobacter diversus* aislados como gérmenes principales (2 muestras cada uno).

De los 14 cultivos de líquidos biológicos (4.5% de las muestras), sólo 2 fueron positivos, uno para *Estafilococo coagulasa negativo* y otro para *Acinetobacter spp*. La Fig. 30 esquematiza los gérmenes predominantes de acuerdo a los distintos tipos de cultivo antes mencionados.

FIG 30 Gérmenes Predominantes por tipos de cultivos del Área Clínica



RESULTADOS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

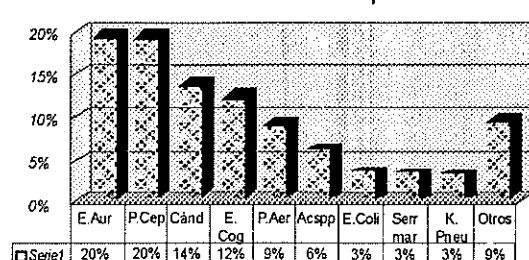
Al área de Cuidados Intensivos correspondieron 64 pacientes (27% de los casos). El 43.8% fueron varones. Sólo el 9.4% de los pacientes (6 casos) estuvieron neutropénicos al momento de la infección. La mortalidad fue del 37.5% (24 casos). La media de edad de estos

pacientes fue 54 años (SD±20.4). El promedio de días en los que se presentó la infección fue 8.3 (SD±5.7).

A diferencia del piso clínico predominaron los tumores sólidos sobre los hematológicos: Cáncer de cérvix con 8 casos (12.5%) y Cáncer gástrico 6 casos (9.4%), Linfoma de Hodgkin y Leucemia Linfóide 4 casos cada uno (6.3% cada uno).

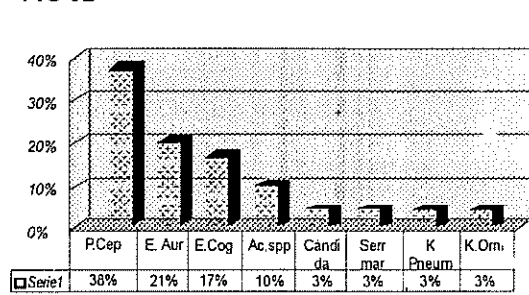
Se realizaron 135 cultivos, 30 fueron positivos (22.2%). Los gérmenes aislados más frecuentemente fueron *Pseudomona cepacia* 13 casos (43.3%), *Estafilococo aureus* 13 casos (43.3%), *Cándida albicans* 9 casos (6.7%) y *Estafilococo coagulasa negativo* 8 casos (5.9%). Fig 31

FIG 31 Gérmenes predominantes en los cultivos de todos los tipos en UCI



El 43.7% de los cultivos (59 muestras) fueron hemocultivos. La bacteremia se presentó en 29 ocasiones (49.2%). El germen más frecuente fue *Pseudomona cepacia* aislado en 11 muestras (37.9%) seguido de *Estafilococo aureus* con 6 muestras (20.6%) y *Estafilococo coagulasa negativo* con 5 muestras (17.2%). Fig 32

FIG 32 Bacteremia en UCI



De los 24 urocultivos realizados (17.7% de los cultivos), 9 fueron positivos (37.5%). Los gérmenes predominantes fueron *Cándida* con 5 muestras (55%) y *Estafilococo coagulasa negativo* en 2 muestras (22%).

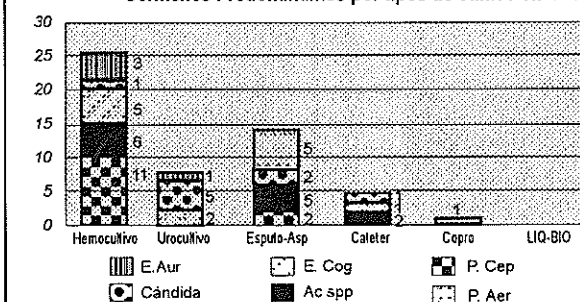
Los cultivos de esputo, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal y líquido pleural realizados en pacientes con neumonía se efectuaron en 26 ocasiones (19.2% de los cultivos). Resultaron positivos en 19 muestras (73%).

Los gérmenes más frecuentes fueron *Estafilococo aureus* y *Pseudomona aeruginosa* con 5 muestras cada uno (19.2%), y *Pseudomona cepacia* 2 muestras (7.6%). Se cultivaron 10 muestras de catéteres (7.4% del total).

6 fueron positivos (60%). *Estafilococo aureus* fue el principal germen aislado con 2 muestras (20%). De los 6 coprocultivos realizados sólo 1 fue positivo, aislándose en él *Pseudomona aeruginosa*. Igualmente de las 10 muestras de líquidos biológicos tomadas, sólo 1 fue positiva, aislándose en ella *Escherichia coli*.

La Fig 33 esquematiza los resultados de los gérmenes más frecuentes aislados de acuerdo a cada tipo de cultivo.

FIG 33 Gérmenes Predominantes por tipos de cultivo en UCI



RESULTADOS EN LOS PACIENTES NEUTROPENICOS

63 pacientes de nuestro estudio (26.6%) estuvieron neutropénicos al momento de la infección. El 63.5% de los casos (40 pctes) fueron varones. El 90.5% (57 pctes) estuvieron en el 3er. piso. La mortalidad en neutropénicos fue del 46% (29 casos). Fig 34 y 35.

La media de edad de estos pacientes fue 40 años (SD +19.08). El promedio de tiempo en el cual apareció la infección fue 12.7 días (SD +11.2).

En su gran mayoría (85.7%) presentaron una neoplasia hematológica de fondo. Las patologías más frecuentes fueron Leucemia Linfóide con 19 casos (30.2%), Leucemia mieloide 18 casos (28.6%) y Linfoma no Hodgkin 14 casos (22.2%).

FIG 34 Procedencia de los pacientes Neutropénicos

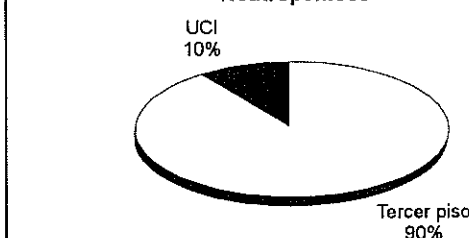
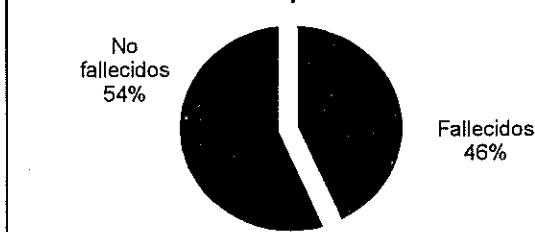
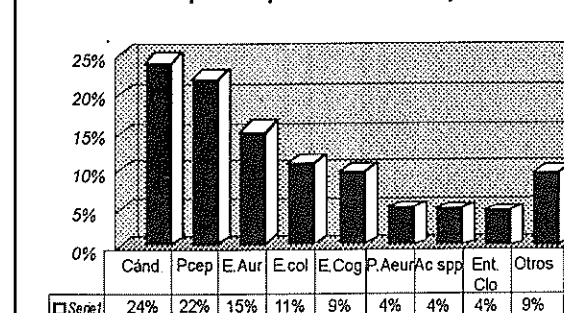


FIG 35 Mortalidad en los pacientes Neutropénicos



En estos pacientes se realizaron 145 cultivos de los cuales 55 fueron positivos (37.9%). El germen más frecuente en ellos fue *Cándida albicans* con 13 muestras (23.6%) seguido de *Pseudomona cepacia* con 12 muestras (21.8%) y *Estafilococo aureus* 8 muestras (14.5%). Fig 36

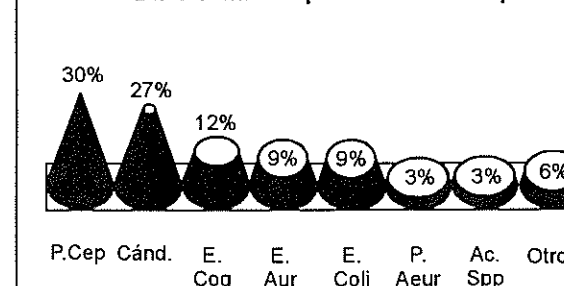
FIG 36 Gérmenes predominantes cultivos de todos los tipos en pacientes neutropénicos



El 55.9% de los cultivos (81 muestras) fueron hemocultivos. 33 de ellos fueron positivos (40.7%).

La bacteremia más frecuente fue por *Pseudomona cepacia* con 10 muestras (30.3%) seguida de *Cándida albicans* con 9 muestras (27.2%) y *Estafilococo coagulasa negativo* con 4 muestras (12%). Fig 37

FIG 37 Bacteremia en pacientes neutropénicos



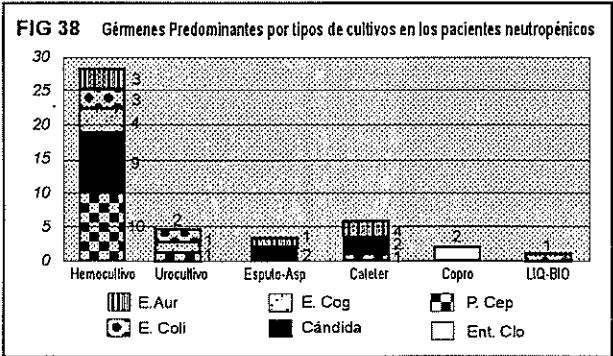
De los 24 urocultivos realizados (16.5% del total de cultivos) sólo 4 fueron positivos. 2 de ellos correspondieron a *Escherichia coli*.

Cultivos de esputo y líquido pleural se tomaron en 10 ocasiones (6.8%). 5 de ellos fueron positivos. 2 correspondieron a *Cándida albicans*. Se cultivaron 15 catéteres (10.3%). 9 fueron positivos (60%).

Predominó *Estafilococo aureus* con 4 muestras (26%) seguido de *Cándida* con 2 muestras.

De los 9 coprocultivos realizados sólo 3 fueron positivos, aislándose *Enterobacter cloacae* en 2 ocasiones. Los cultivos de líquidos biológicos se realizaron en 6 ocasiones, sólo 1 fue positivo a *Escherichia coli*.

La Fig. 38 esquematiza la proporción de gérmenes presentados de acuerdo a cada tipo de cultivo realizado.



RESULTADOS DE SENSIBILIDAD DE LOS GERMENES AISLADOS A LOS DISTINTOS ANTIBIÓTICOS

El principal germen aislado en nuestro estudio, *Pseudomona cepacia* presentó la máxima sensibilidad al Trimetropim sulfametoxazol (95.1%), Cefotaxima (87.8%) y Piperacilina Tazobactam (85.7%). *Pseudomona aeruginosa* fue sensible a Cefotaxima en el 85.7%, a Ciprofloxacina (78.6%) y Aztreonam (72.7%). *Acinetobacter* spp presentó alta sensibilidad a Piperacilina Tazobactam (100%), Imipenem (91.7%) y Netromicina (91.7%). *Escherichia coli* tuvo sensibilidad máxima al Imipenem (100%) y a la Amikacina (90.9%). *Klebsiella pneumoniae* fue muy sensible al Imipenem (100%), Aztreonam (100%) y Cefotaxima (90%). Por último, *Enterobacter cloacae* fue sensible a Piperacilina tazobactam (100%) y a Amikacina (75%). En lo que respecta a gérmenes gram positivos, *Estafilococo aureus* fue sensible en un 100% a la Vancomicina, 95.8% a Netromicina y sólo en un 62.5% a la Oxacilina. *Estafilococo coagulasa* negativo fue

igualmente 100% sensible a Vancomicina, 93% a Netromicina y 92.9% a Oxacilina. La tabla #1 presenta los resultados correspondientes a la sensibilidad que presentaron los 6 principales gérmenes gram negativos aislados, al igual que los 2 gérmenes gram positivos encontrados en nuestros pacientes. Los antibióticos analizados corresponden a aquellos que se utilizan en nuestro Hospital. Varían entre gérmenes gram positivos y negativos debido a la diferencia de discos de sensibilidad utilizados en ellos.

El código de antibióticos utilizados es:

- AKN: Amikacina
AMC: Amoxicilina-ácido clavulánico
AMO: Amoxicilina
ATM: Aztreonam
CAZ: Cefotaxima
CFT: Cefoxitina
CIP: Ciprofloxacina
CRO: Ceftriaxona
CTX: Cefotaxima
GEN: Gentamicina
IMI: Imipenem
NET: Netromicina
PEF: Pefloxacina
PIC: Piperacilina
TSU: Trimetropim sulfametoxazol
TZP: Piperacilina-tazobactam
TET: Tetraciclina
FAN: Ampicilina sulbactam
VAN: Vancomicina
OXA: Oxacilina
ERY: Eritromicina
RFA: Rifampicina
PEN: Penicilina
CLI: Clindamicina

T A B L A 1

GRADO DE SENSIBILIDAD EXPRESADO EN PORCENTAJES													
		TZP	CAZ	IMI	CIP	NET	AKN	GEN	AMO	AMC	ATM	CRO	TSU
P. Cepacia	n=42	85,7	87,8	7,7	90,5	2,5	2,4	2,5	0	0	15	4,5	95
P. Aeruginosa	n=14	64,3	85,7	64	78,6	21,4	42,9	15	0	9,1	72,7	10	43
Acinetobacter	n=13	100	76,9	92	81,8	91,7	83,3	75	25	58,3	30,8	75	69
E. Coli	n=13	50	81,8	100	25	91,7	90,9	42	0	8,3	70	63,6	15
Klebsiella n.	n=12	77,8	90	100	70	72,7	80	55	0	66,7	100	80	64
Enterobac. Cl	n= 9	100	37,5	X	44,4	25	75	33	0	25	0	33,3	22

GRADO DE SENSIBILIDAD EXPRESADO EN PORCENTAJES													
		CRO	GEN	NET	TET	CIP	TSU	FAN	VAN	OXA	ERY	RFA	PEN
E aureus	n=25	43,5	29,2	96	26,1	26,1	37,5	48	100	62,5	17,4	77,3	0
E. Coag. neg	n=15	53,3	26,7	93	57,1	76,9	46,7	86	100	92,9	42,9	40	0

ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo a nuestro estudio el 43% de la población afectada correspondió a enfermedades hematológicas, siendo la Leucemia el diagnóstico más común. Estos datos coinciden con los de la serie del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) en los cuales el 50% de los casos ocurrieron en pacientes hematológicos. Sin embargo en esta misma serie los tumores sólidos más afectados fueron los de mama y del tracto genitourinario (54). En nuestro Instituto si bien el Cáncer de mama ocupa el 2do. lugar luego de las enfermedades hematológicas, son los tumores de pulmón, cervix y gástricos los más frecuentemente observados. Esto se debería fundamentalmente a los patrones de incidencia oncológica propios de nuestro país.

El hecho de que el 43,8% de los pacientes hayan sido menores de 46 años de edad, con una media de 46.4 años (SD +18.4) nos indica acerca del efecto que tendría sobre la población económicamente activa, considerando que la media de presentación de la infección intrahospitalaria fue de 10 días (SD±8.1). Sólo el 7% de la población ingresada durante el periodo de estudio de este trabajo resultó infectada. Esto podría deberse tanto a que el tiempo de estancia hospitalaria para la administración de los regímenes de quimioterapia es el estrictamente necesario, como también a las medidas de control tomadas por el Servicio de Infectología tanto en lo que tiene que ver con técnicas rígidas de asepsia impartidas al personal de Enfermería como también de implementar la separación de pacientes infectados o en alto riesgo de infección de los otros.

Al igual que en los estudios de Caputi et al realizados en SOLCA en 1996(50), Neumonía se mantuvo como el principal sitio de infección conocido (20.6% de los casos), seguido de la infección del tracto urinario (11,3%), origen gastrointestinal (4,6%)y origen meníngeo (3,3%). Esto nos habla acerca de la estabilidad en cuanto a los patrones de infección de nuestro Instituto. El sitio de infección fue desconocido en el 59.9% de los casos. Estos datos coinciden con los estudios de Meunier quien manifiesta que la infección en pacientes inmunocomprometidos es clínicamente documentada sólo en el 30-40% de los casos (55). Igualmente, en un estudio prospectivo de 1001 pacientes con cáncer y fiebre de origen desconocido realizado por Pizzo et al(45) reportó que sólo el 45% de aquellos con bacteremia documentada exhibían signos de infección distintos a la fiebre en el examen físico. De allí que se haya postulado que los microorganismos son en su mayoría diseminados desde el tracto gastrointestinal a través de las ulceraciones mucosas ocasionadas por las drogas antineoplásicas(56).

Los episodios de bacteremia ocurridos en el 43.8% de las ocasiones en nuestros pacientes son un poco menores que los de la serie del MSKCC (67% de los casos), pero al igual que en ellos la mortalidad fue significativa (33.7%)(68 y 79). Los gérmenes gram negativos continuaron siendo los predominantes en la mayoría de las

infecciones bacterianas (62.6%), sin embargo, la bacteremia debida a gérmenes gram positivos llega al 22.8%, lo cual indica una variación considerable con respecto al último estudio hecho en nuestro Hospital, el cual sólo demostraba un 5% de bacteremia en relación a gérmenes gram positivos(50). Desde fines de 1970 se ha reportado un marcado incremento en la incidencia de complicaciones infecciosas debidas a gérmenes gram positivos desde varios centros y estudios clínicos (46, 57-59). Sobre un periodo de 10 años, la Organización Europea para la Investigación y tratamiento del Cáncer y el Grupo Cooperativo de Terapia antimicrobiana han realizado estudios que han documentado un incremento en la bacteremia por gram positivos comparada con la gram negativa, desde 29% en fase I hasta 41% en las fases III y IV (59). Un porcentaje incrementado de infecciones por gérmenes gram positivos fue reportado por Pizzo et al en 1986 (60). La bacteremia debida a cocos gram positivos actualmente representa a nivel mundial el 55% de todos los episodios bacterémicos en los pacientes con cáncer (61). En nuestro Hospital la incidencia de estos gérmenes está en aumento y se aproxima al de las series mundiales. Entre los factores que se cree promueven el incremento de estas infecciones están el uso de regímenes de quimioterapia intensos, la utilización cada vez más frecuente de catéteres intravasculares, la alteración de las membranas mucosas del canal alimentario debido a la neutropenia y el uso diseminado de agentes antibacterianos como profilácticos o terapéuticos(44). Muchos de nuestros pacientes estuvieron sometidos prácticamente a todos estos factores de riesgo, lo cual explicaría el incremento de la incidencia de infecciones gram positivas en ellos.

Un factor adicional que debe destacarse en el cambio de la incidencia de gérmenes gram positivos en relación al estudio anterior realizado en nuestro Instituto es fundamentalmente el hecho de que la muestra actual ha sido seleccionada sólo a partir de pacientes en los cuales se consideró la presencia de criterios de infección intrahospitalaria y no de una muestra general como fue la realizada en el estudio antes mencionado.

Dentro de los gérmenes aislados en episodios de bacteremia, fue la *Pseudomona cepacia* con mucho la más frecuente (32.7%) seguida del *Acinetobacter* (8.7%), *Klebsiella pneumoniae*(6.7%), *E. Coli* (5.8%), *Enterobacter cloacae* (1.9%) y *Pseudomona aeruginosa* (1.9%). Estos datos difieren grandemente de otras series mundiales, en las cuales son la *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* y *Serratia* spp las más frecuentemente aisladas(62). La septicemia debida a especies de *Pseudomonas* distintas a la *Pseudomona aeruginosa* es poco común en las series mundiales. Sin embargo, se ha observado un incremento dramático en la incidencia de infecciones clínicamente significativas en varias instituciones. Entre 1972 y 1986 hubo una cuadruplicación del rango de septicemia con *Pseudomona* no aeruginosa en el MD Anderson Cancer Center



(MDACC), desde 3 casos por 10000 admisiones hospitalarias a 14 casos por 10000 admisiones. *Xantomona maltophilia* fue la especie más comúnmente encontrada (46%), seguida de la *Pseudomona stutzeri* y *Pseudomona putida* (11%) y luego de la *Pseudomona fluorescens* y *Pseudomona cepacia*. (54, 63-65). En nuestro Instituto se presentó una incidencia tan alta como de 34 casos por 3336 pacientes ingresados durante el año que duró este estudio. Este dato es de gran importancia puesto que da a conocer el germen más frecuente de la flora propia de nuestro Hospital y al mismo tiempo sirve para guiar la conducta médica hacia el uso de antibióticos especiales, ya que muchos antibióticos de amplio espectro utilizados en el Instituto tienen poca actividad contra las *Pseudomonas* spp de tipo no aeruginoso.

La candidemia se presentó en el 13.4% de los casos, correspondiendo al 2do. germen más frecuente aislado en nuestra Institución. Al igual que en muchas otras Instituciones las infecciones micóticas tienen una incidencia incrementada en nuestro Hospital. La incidencia de infecciones sanguíneas por candidas a finales de los 80 y principios de los 90 excede al de *Enterobacter*, *Pseudomonas* spp y *Enterococos* en muchos centros (66). Este es el caso del nuestro. En el MSKCC, hubo 31% más de episodios totales de fungemia por año, con 73% más de episodios en pacientes con Linfoma y 95% más de episodios en pacientes con tumores sólidos, mientras que en los pacientes leucémicos 50% menos episodios fueron vistos en un período de 10 años(67, 68). En SOLCA en cambio, las infecciones micóticas predominaron en los pacientes hematológicos (57.6%) en relación a los tumores sólidos (42.4%). Factores predisponentes para la enfermedad micótica invasiva incluyen el daño de las mucosas por la quimioterapia o la infección viral, terapia con corticoides, neutropenia, uso de catéteres y nutrición parenteral total y el uso de agentes antibacterianos de amplio espectro.

En las series mundiales la candidiasis es la infección micótica más frecuentemente encontrada. *Candida albicans* permanece como la especie dominante, constituyendo el 51% de los hongos aislados en los pacientes con cáncer a pesar de que las especies no *albicans* se han incrementado (67 73). Otros gérmes micóticos aislados a nivel mundial son *Aspergillus*, *Trichosporon*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Malassezia furfur*, *Hansenula* y *Rhodotorula*. En SOLCA, debido a la falta de reactivos, las únicas especies que pueden ser aisladas en el Laboratorio son *Candida* y *Cryptococcus*. De allí que *Candida* es el único germen micótico que ha podido ser detectado en nuestros pacientes, destacándose que sólo se halló *C. Albicans* y no los otros tipos de especies conocidas.

De las infecciones presentadas en los cultivos de catéteres, la mayoría correspondió a *Estafilococo Aureus* (31.8%) , seguido de *Candida albicans* (22.7%) y *Pseudomona cepacia* (13.6%). Sin embargo la bacteremia asociada a catéter sólo se observó en 4 casos (18.1%), correspondiendo a *Candida* 3 casos y a *Estafilococo Aureus* 1 caso. La mayoría correspondió a enfermedades hematológicas y el rango de mortalidad en ellos fue tan

alto como del 75%. En la Literatura mundial se ha reportado que el uso incrementado de catéteres ha llevado a un aumento de la bacteremia asociada a los mismos, con rangos de infección que van desde el 3 al 60% (74 77). El diagnóstico de bacteremia asociado a catéter es realizado cuando se encuentra un cultivo positivo tanto del catéter como también de un sitio venoso periférico. Los organismos más frecuentes son usualmente el *estafilococo coagulasa negativo*, *estafilococo aureus*, *estreptococo spp* y *Corynebacterium spp* de los gram positivos, y *Acinetobacter* y *Pseudomona aeruginosa* entre los gram negativos. Los hongos, especialmente *Candida* también causan infecciones intraluminales con frecuencia (78), como fue el caso en el cual se encasillaron nuestros pacientes.

La mayoría de las bacteremias asociadas a catéteres producidas por gram positivos, excepto por organismos tales como el *Bacillus spp* y *Estafilococo aureus*, tienden a ser indolentes y son frecuentemente tratables sin remover el catéter. Es importante que cuando los pacientes tengan un catéter de doble o triple luz, los antibióticos deberían ser rotados entre las vías y lumens, debido a que la infección puede estar restringida a uno de ellos.

Sólo cuando los cultivos permanecen positivos por más de 24 horas después de que los antibióticos fueron comenzados o cuando una infección tunelizada (dolor e induración del tracto subcutáneo) existe, el catéter requiere ser removido(79). Algo muy importante a destacar es que las excepciones a este paradigma deben ser hechas para organismos tales como *Bacillus spp* o *Candida*, los cuales usualmente no pueden ser exitosamente tratados si no se ha removido el catéter, incluso así los organismos sean sensibles a los antibióticos que están siendo administrados. Estos organismos parecen producir un biofilm que estimula la adherencia a los catéteres e impide la penetración antibiótica (80). Este dato debe ser tomado muy en cuenta para evitar retirar vías en pacientes cuyas condiciones trombocitopénicas o fallas de coagulación lo impidan, al igual que para sí hacerlo en pacientes que presenten candidemia, puesto que podría ser la causa principal de la falla al tratamiento y de la alta mortalidad que ha sido registrada en nuestros pacientes.

Al igual que en las series mundiales los anaerobios constituyeron menos del 1% de los casos (55), llegando a no reportarse ni un solo germen de este tipo durante el tiempo de estudio.

En cuanto a los urocultivos , como pudimos observar, el germen predominante fue *Candida albicans* (29.2%), seguida de *E. Coli* y *Enterobacter cloacae* (16.7%). Cabe destacar que el tracto genitourinario es infrecuentemente la fuente de infección del paciente inmunocomprometido. Sin embargo, la obstrucción local debido al tumor, la disfunción neurológica mediada por la compresión medular o medicaciones (ej. vincristina, narcóticos) y maniobras locales terapéuticas (radioterapia, cirugía, cateterización vesical) pueden predisponer a los pacientes con cáncer a las infecciones genitourinarias. Los gérmes más comúnmente aislados al igual que en nuestro

estudio, son los bacilos aeróbicos gram negativos (48). La distinción entre colonización e invasión tisular es particularmente difícil para patógenos micóticos. La colonización fúngica es especialmente prevalente entre pacientes con catéteres urinarios y los que reciben antibióticos de amplio espectro. Quizás esta podría considerarse una de las causas fundamentales para el alto porcentaje de infección micótica de nuestro estudio. A diferencia de la situación típica de infección bacteriana, en la cual los signos y síntomas clínicos están presentes, la invasión micótica del tracto genitourinario puede ser insidiosa. Por esta razón, el aislamiento repetitivo de una especie de hongo en particular en asociación con fiebre, deterioro de la función renal o dolor en el flanco, debería llevar rápidamente a la instalación de antimicóticos sistémicos.(48). Un factor agravante sería el hecho del paciente neutropénico, en el cual un conteo de colonias mayor a 10 a la 3/ml de un organismo simple puede ser considerado diagnóstico de una infección del tracto urinario si el paciente es sintomático (disuria, urgencia o frecuencia), y un conteo mayor a 10 a la 5/ ml obliga a iniciar un tratamiento antibiótico esté o no el paciente sintomático.

En cuanto a los aspirados traqueales, lavados broncoalveolares y cultivos de esputo realizados a los pacientes con cuadros neumónicos los gérmes predominantes fueron *Candida albicans* (11 casos), *Pseudomona aeruginosa* (10 casos) y *Estafilococo Aureus* (6 casos). A pesar de que *Pseudomona aeruginosa* es un germen importante aislado en los pacientes inmunocomprometidos en los reportes mundiales el patógeno bacteriano predominante es *Klebsiella spp* (45). Sin embargo en nuestro estudio fue aislada sólo en 6 casos.

En cuanto al hecho de la alta incidencia de *Candida albicans*, hay que recalcar que a pesar de que es el patógeno micótico más común en el paciente con cáncer, es poco probable que ocasione una neumonía primaria. El diagnóstico a menudo es difícil debido a que los cultivos de esputo son frecuentemente positivos y los cultivos sanguíneos son a menudo negativos aún en presencia de infección diseminada, como fue el caso de nuestros pacientes. El dilema es sobre todo si un procedimiento invasivo debería ser realizado o si el paciente debería ser tratado empíricamente. Debido a que una neumonía fúngica requiere una terapia especial, es preferible establecer el diagnóstico, aún si este requiere una biopsia (69, 81 85) y si ésta no es posible la terapia empírica está recomendada. Ante esta situación el lavado broncoalveolar se ha incrementado debido a que tiene una baja morbilidad y en manos experimentadas puede ser realizado de una manera segura incluso en pacientes neutropénicos con conteos plaquetarios tan bajos como 30000 x mm³ (86 89). Sin embargo en nuestro Hospital fue realizado sólo en 1 ocasión, posiblemente debido a la relación costo-beneficio que este procedimiento implicaba para el paciente.

En cuanto a los coprocultivos realizados en los pacientes que presentaron síndromes diarreicos, los principales gérmes aislados fueron *Enterobacter cloacae* y *Citrobacter diversus* (64%) seguidos de *Pseudomona aeruginosa* y *Aeromona sobria* (2 casos 33.4%). Estos gérmes podrían ser considerados más bien productos de colonización antes que de infección, puesto que en los pacientes con cáncer una disminución en la flora gram positiva aeróbica normal más la colonización de las heces con organismos gram negativos aeróbicos es observada temprano después de que el paciente se hospitaliza, incluso antes de que reciba antibióticos, a pesar de que los antibióticos pueden estimular también la colonización (5). Sin embargo hay que recordar que en un 40 a 68% de los casos los pacientes que son colonizados con *Pseudomona aeruginosa* desarrollan infecciones serias de este organismo durante periodos subsecuentes de granulocitopenia(34, 35). Este no fue el caso de nuestros pacientes quienes no estaban neutropénicos al momento de realizarse estos cultivos, ni presentaron bacteremias por dichos gérmes.

Un factor a recalcar en nuestros pacientes con síndromes diarreicos es que ellos no fueron investigados para *Clostridium difficile* debido a que no se cuenta en el Laboratorio con la técnica para detectar dicha toxina y el paciente carece de recursos económicos para efectuarse este examen fuera del Instituto. La toxina del *C. Difficile* debería ser siempre valorada en los pacientes inmunocomprometidos con diarrea , pues es una de las principales causas de diarrea acuosa o mucosa en pacientes inmunocomprometidos o en los que reciben antibióticos durante un largo periodo de tiempo (90-92).

De todos los cultivos de LCR realizados sólo 1 fue positivo . Correspondió a un paciente con reservorio de Omaya y se aisló *Pseudomona cepacia*.

Los restantes 10 casos fueron tratados empíricamente y tuvieron una mortalidad del 40%. Se debe destacar que las infecciones del SNC son sorprendentemente infrecuentes en los pacientes con cáncer y cuando se presentan suelen ser encontradas en pacientes con inmunidad celular deteriorada y son ocasionadas principalmente por *Cryptococcus neoformans* o *Listeria monocytogenes*, por lo tanto estos gérmes deben ser tomados muy en cuenta al iniciar una terapia empírica en casos de Meningitis(48).

Si hacemos una comparación entre los datos del Tercer piso y el Area de Cuidados Intensivos podemos observar que la mayor parte de los pacientes neutropénicos (90.4%) fueron atendidos en el piso clínico, debido a que existen allí las áreas necesarias para su aislamiento y por lo tanto menor riesgo de infección luego de recibir sus regímenes de quimioterapia. La mortalidad fue mucho mayor en UCI con respecto al Tercer Piso (37.5% vs. 24.9%), esto es fácil de comprender si consideramos las condiciones críticas en las cuales se hallaban estos pacientes en dicha área. La media de días al momento de la infección fue casi igual entre el Tercer piso y UCI (10.6 días vs. 8.3 días). La



bacteremia en el tercer piso fue fundamentalmente a base de gram negativos :Pseudomona cepacia(31%), Acinetobacter spp , Klebsiella pneumoniae y E. Coli (8.1%) . Los gram positivos abarcaron el 14.8% de las infecciones. En UCI en cambio los gram positivos Estafilococo aureus y el coagulasa negativo fueron predominantes (37.9%) junto con la pseudomona cepacia (37.9%). Esta incidencia mayor de los gérmenes gram positivos se debería fundamentalmente al hecho de la utilización constante que se hace en esta Area de catéteres y procedimientos invasivos que aumentarían la proporción de bacterias gram positivas en sus pacientes. El hecho de que pseudomona cepacia sea el principal germen bacteriano aislado tanto en UCI como en Tercer piso confirma la prevalencia de esta bacteria como el principal infectante nosocomial en SOLCA.

Otro dato a destacar sería que Cándida albicans fue aislada en mucha mayor proporción en Tercer piso que en UCI (20.2% vs. 3.4 %). Esto puede deberse fundamentalmente a que en el Tercer piso es donde se hospitalizaron la mayor parte de los pacientes neutropénicos que son los que generalmente están propensos a infecciones severas por hongos.

Un capítulo muy importante en nuestro estudio lo constituyeron los pacientes neutropénicos, a los cuales correspondieron el 36% de los hemocultivos realizados durante el período de investigación. La bacteremia se presentó en ellos en el 44% de los casos, es decir un poco menos que las series mundiales (67%). El 85.7% de los pacientes tenían al igual que en la Literatura mundial una enfermedad hematológica de base, predominando las Leucemias Linfoides (30.2%) , Leucemias Mieloides (28.6%) , Linfomas No Hodgkin (22.2%) y Linfoma de Hodgkin (4.8%), correspondiendo en su gran mayoría a los típicos cuadros de neutropenia febril post quimioterapia. La media de tiempo en la cual se presentaba la infección fue 10 días (SD +8.1) y en su gran mayoría (90.5%) estuvieron ingresados en el piso clínico de nuestro Hospital. En el 51% de los casos el sitio de infección fue desconocido y la mortalidad total fue tan alta como del 46%, semejante por cierto a estudios realizados en otros Centros Oncológicos(44). Es bien conocido que desafortunadamente en la neutropenia febril (fiebre de 38.5°C en 1 registro o 2 registros de 38°C en horas distintas), la infección es microbiológicamente confirmada sólo en el 25 a 30% de los casos y clínicamente documentada en sólo un 30% de los casos (56). Además, al contrario de lo que ocurre en el huésped inmunocompetente, la fiebre es el único signo de infección en pacientes neutropénicos debido a que ellos son a menudo poco capaces de crear una respuesta inflamatoria completa. Cuando el conteo neutrofílico es inferior a 100 x mm³ la tos, expectoración, esputo purulento y rales crepitantes son encontrados sólo en el 67%,58%,8% y 59% de los pacientes con neumonía. Disuria, frecuencia y piuria son observados en el 44%, 33% y 11% de los pacientes con infecciones del tracto urinario; y en casos de meningitis los hallazgos de inflamación son usualmente ausentes (55, 93, 94). En nuestros pacientes la neumonía fue hallada en el 15% de

los casos, seguida de la infección del tracto urinario(4%) e infección meníngea (3%). Los patrones de infección entonces, fueron semejantes al de la población general. Los gérmenes más frecuentemente aislados en los episodios de bacteremia en neutropénicos fueron Pseudomona cepacia, Cándida albicans, Estafilococo coagulasa negativo, estafilococo aureus y Escherichia Coli. Predominan entonces los gérmenes gram negativos sobre los gram positivos (51.5% vs. 21.2%), manteniéndose la misma tendencia que en el resto del estudio.

Ahora, por qué la Pseudomona cepacia es el germen más frecuentemente encontrado en nuestros pacientes?. La P. cepacia, actualmente conocida como Burkholderia cepacia es una bacteria cuyo habitat natural es el sedimento de los ríos y la mayoría de las áreas de suelos que rodean a las raíces de las plantas. Es uno de los gérmenes que más capacidad de adaptación posee, pudiendo sobrevivir en medios hostiles; incluyendo los desinfectantes. Los suelos contienen muchos antibióticos naturales a los cuales la B. Cepacia ya se ha hecho resistente. La B. Cepacia fue descrita por primera vez en pacientes con Fibrosis quística a fines de los años 70. Durante los 80, se notó que la incidencia de B. Cepacia variaba de centro a centro sugiriendo ciertas posibilidades: 1) Que el organismo no estaba siendo identificado de una manera adecuada 2) Que estaba ocurriendo una diseminación epidémica entre los pacientes y 3)Que los pacientes adquirían el organismo desde fuentes ambientales contaminadas. B. cepacia rara vez ocasiona infección en personas saludables pero puede ocurrir en pacientes inmunocomprometidos que no tienen fibrosis quística. Además, los antisépticos contaminados pueden llevar a pseudoepidemias. (95 97). Hace un año se reportó un brote de B. Cepacia comprobado por estudios moleculares con PCR que demostró que el antiséptico chlorhexidine fue una fuente de diseminación nosocomial de B. Cepacia entre los pacientes que fueron sometidos a hemodiálisis (98). Después que el antiséptico fue esterilizado en autoclave no se observaron más bacteremias por este germen. Precisamente en nuestro Hospital se utiliza este mismo desinfectante y podría ser una de las principales causas de esta gran incidencia de B. Cepacia en el mismo. Sin embargo esto sólo podría probarse realizándose estudios moleculares con los que nosotros no contamos.

Por otro lado, recientemente el grupo de investigación del Dr. Valvano junto con el Dr. Hauröder han descubierto que B. Cepacia puede sobrevivir en amebas de vida libre y en macrófagos. Parece que B. Cepacia puede sobrevivir dentro de las amebas. Algunos tipos de amebas pueden ser encontrados en las narices de los pacientes con problemas respiratorios, y las amebas que contienen células de Burkholderia han sido también halladas en las baldosas de los Hospitales(99). Actualmente ellos están investigando si las amebas pueden servir como reservorio para la transmisión de B. Cepacia.

Finalmente, en cuanto a la sensibilidad de los distintos gérmenes, ésta debe ser analizada tomando en cuenta los antibióticos existentes en nuestro Hospital para de esa forma poder determinar las bases del tratamiento empírico más adecuado a aplicar posteriormente. Así tenemos que la Pseudomona cepacia que es el principal germen que coloniza a los pacientes del Instituto resultó resistente en un 100% a la Amoxicilina, Amoxicilina ácido clavulánico y tuvo resistencias superiores al 90% al Imipenem, Ceftriaxone, Amikacina, Netromicina y Gentamicina. Fue sensible en porcentajes superiores al 80% principalmente a la Ciprofloxacina, Cefazidima y Piperacilina Tazobactam. Por lo tanto, estos últimos antibióticos deben ser los de elección en todo paciente neutropénico febril que no tenga sospecha de infección por catéteres hasta que el cultivo nos dé la especificidad del germen.

Un hecho a destacar es la alta resistencia de esta bacteria al Imipenem, antibiótico utilizado ampliamente en nuestro Instituto, basado en las recomendaciones internacionales que incluyen a este antibiótico como uno de los de elección para tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles(100 102). Esto se debe a que en estos Centros predomina la P. Aeruginosa sobre las especies no aeruginosas. Nosotros en cambio, debemos tener en cuenta que el Imipenem tiene poca actividad contra pseudomonas no aeruginosas y contra muchos estafilococos coagulasa negativos (103) que son los predominantes en nuestro Instituto.

La P. Aeruginosa que correspondió a menos del 2% de los gérmenes aislados en nuestros pacientes, demostró sensibilidad sobre todo a la Cefazidima (85.7%), Ciprofloxacina (78.6%), Aztreonam (72.7%), Imipenem y Piperacilina Tazobactam (64.3%) y Amikacina (42.9%). Debe recalcarse que aunque inicialmente la P. Aeruginosa puede ser sensible al Imipenem, se puede volver rápidamente resistente durante la terapia, de allí que se recomienda que infecciones serias debidas a este organismo deben ser tratadas con la combinación de imipenem más un aminoglucósido(104). En nuestros pacientes, la combinación más adecuada sería con Amikacina, por ser el único aminoglucósido al cual el germen presentó mayor sensibilidad.

El Acinetobacter spp presentó alta sensibilidad a la Piperacilina tazobactam (100%), Imipenem (91.7%), Netromicina (91.7%), Amikacina (83.3%),Ciprofloxacina (81.8%) y Cefazidima (76.9%). Escherichia Coli presentó sensibilidad superior al 90% al Imipenem, Amikacina, Netromicina, superior al 80% a la Cefazidima y mayor al 60% al Aztreonam y al Ceftriaxone. Klebsiella pneumoniae fue altamente sensible al Imipenem, Aztreonam, Cefazidima, Amikacina, Netromicina, Ceftriaxone y Ciprofloxacina. Estos patrones de sensibilidad obtenidos son un poco menores si los comparamos con aquellos obtenidos del Programa de Vigilancia antimicrobiana SENTRY de 1997 en los que participan Centros Médicos de Canadá y Estados Unidos, pero en sí mantienen la misma tendencia.

excepto por el hecho de la P. Aeruginosa que en ellos es mucho más sensible al Imipenem y Piperacilina Tazobactam y la E. Coli que es mucho más sensible a la Ceftriaxone y Aztreonam que nuestras cepas (+ del 98%). (105)

En cuanto a los gérmenes gram positivos, Estafilococo Aureus presentó alta sensibilidad a Vancomicina (100%), Netromicina (95.8%), Oxacilina (62.5%) y Ceftriaxone(43.5%), y sensibilidad menor al 30% a Gentamicina , Ciprofloxacina y Clindamicina. Estafilococo coagulasa negativo fue sensible en mayor porcentaje a la Netromicina (93%), Oxacilina (92.9%),Ciprofloxacina (76.9%), Clindamicina (71.4%)y Ceftriaxone (53%). Todos los estafilococos fueron resistentes a la penicilina en un 100%. Al igual que en el Programa SENTRY no se encontró resistencia a la Vancomicina. Sin embargo, nuestra resistencia a la Penicilina y Ciprofloxacina es mucho mayor. Esto puede deberse al uso indiscriminado que se hace de estos antibióticos en la población en general.

Basados en todos los datos antes proporcionados podemos llegar ahora sí a establecer regímenes antibióticos empíricos en nuestros pacientes. Recordemos que el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro es la piedra angular del manejo inicial de pacientes neutropénicos febriles (106110). La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en 1997 adoptó 3 diferentes regímenes para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos febriles en base a un esquema ya existente desde 1990 (111,112), los mismos que pueden ser adaptados a nuestro Hospital considerando el tipo, frecuencia y susceptibilidades antibióticas de las bacterias aisladas. Estos esquemas son el de monoterapia, terapia de dos drogas sin Vancomicina, y Vancomicina más una o dos otras drogas. En SOLCA la monoterapia adecuada sería la de una penicilina antipseudomónica inhibidora de la betalactamasa que corresponde a la Piperacilina Tazobactam o la de una cefalosporina antipseudomónica de tercera generación como es la Cefazidima . El Imipenem a pesar de estar considerado también como droga monoterápica de elección según el IDSA, no debería entrar en nuestro régimen, debido a la gran resistencia antipseudomónica que presenta. Sin embargo, estaría recomendado en los pacientes en que se sospeche infección polimicrobiana que comprenda bacterias anaerobias o cuando se sospeche infección debida a estafilococo aureus sensible a meticilina. La Ciprofloxacina también podría ser considerada para esquema monoterápico debido a la alta sensibilidad que a ella han presentado nuestros pacientes, pero no es recomendada por el IDSA debida a su falta de cobertura contra muchos estreptococos y la mayoría de los anaerobios(113).

La terapia de combinación más adecuada sería el de una penicilina antipseudomónica más un aminoglucósido o quinolona (Piperacilina tazobactam + Amikacina o



Netromicina ó + Ciprofloxacina); una cefalosporina antipseudomónica de 3ra. Generación más un aminoglucósido o quinolona (Ceftazidima + Amikacina o Netromicina ó + Ciprofloxacina). Las ventajas de este tipo de tratamiento serían sus efectos sinérgicos potenciales contra bacilos gram negativos (114) y bacterias gram positivas, actividad contra anaerobios y aparición mínima de cepas resistentes durante el tratamiento (115, 116).

Las desventajas mayores de esta terapia de combinación son la falta de actividad contra algunas bacterias gram positivas y la nefrotoxicidad, ototoxicidad e hipocalcemia asociada con los compuestos aminoglucósidos y carboxipenicilinas. El tratamiento con aminoglucósidos sólo no es recomendado, incluso aunque una bacteria sea susceptible in vitro (117).

Una de las drogas que ha dado muy buenos resultados tanto a nivel de monoterapia como en combinación es el Cefepime (118-120), sin embargo, en nuestro estudio no ha podido ser considerado debido a que nuestro Laboratorio no cuenta con discos de sensibilidad para dicho antibiótico.

El uso de la Vancomicina como terapia empírica inicial continúa siendo un dilema. Este dilema ha resultado de la frecuencia incrementada de infecciones ocasionadas por organismos gram positivos que sólo responden a la vancomicina y que pueden ser fulminantes y llevar a la muerte en menos de 24 horas si no son tratadas (121, 122). Sin embargo, hay preocupación acerca del aumento de organismos resistentes a Vancomicina, especialmente enterococos, los cuales son generalmente asociados con el uso excesivo de vancomicina en un Hospital. El estudio realizado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer y el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá mostraron que la vancomicina no es una parte necesaria de la terapia antibiótica inicial (123). Se considera que la vancomicina debe ser utilizada sólo cuando existan los siguientes criterios: infecciones serias relacionadas con catéteres, quimioterapias intensivas que producen daños severos de las mucosas (por ej. altas dosis de citarabina con incremento del riesgo para infecciones estreptocócicas resistentes a la penicilina), cuando se ha hecho profilaxis con quinolonas antes de la aparición del episodio febril, cuando hay colonización conocida con neumococos resistentes a la penicilina y *E. Aureus* resistentes a la metilicina o cefalosporinas, cuando hay un cultivo positivo para bacterias gram positivas antes de la identificación y sensibilidad de prueba final y en casos de hipotensión u otra evidencia de deterioro cardiovascular (117).

Si se decide usar Vancomicina, debe hacerse en combinación con otras drogas. La más estudiada es la combinación con Ceftazidima, por lo tanto es la terapia inicial de elección cuando la vancomicina es necesaria (123-127). La terapia empírica con vancomicina debe ser discontinuada si los cultivos iniciales son negativos para organismos gram positivos luego de 24 a 48 horas.

En cuanto al tratamiento antimicótico, se considera que debe añadirse si se obtienen cultivos positivos. Si la fiebre persiste durante los días 5-7 debe añadirse Anfotericina B con o sin cambio de antibióticos (117).

En pacientes de bajo riesgo con etiologías infecciosas no identificadas se hará cambio a antibióticos orales si se encuentra afebril al 3er. día del tratamiento. Los antibióticos orales se mantendrán hasta el día 7.

Si el paciente es de alto riesgo a pesar de estar afebril, se continuarán los antibióticos IV por dos semanas. En caso de definirse la etiología se hará el ajuste de tratamiento adecuado.

Si el paciente persiste febril al 3er. día de tratamiento se continuará con iguales antibióticos si no hay cambio en sus condiciones clínicas. Si la enfermedad progresa se realizará cambio de antibióticos, añadiéndose Anfotericina B si persiste febril en el día 5-7. La duración del tratamiento puede ser de hasta 2 semanas si el conteo neutrofílico es menor a 500 x mm³.

Finalmente, de acuerdo a todo lo expuesto podemos considerar que este trabajo servirá de gran ayuda a todos los médicos del Instituto, ya que les proporcionará guías prácticas al tratar a los pacientes infectados de nuestro Hospital. Estamos conscientes de que por la falta de técnicas adecuadas de nuestro Laboratorio y la falta de recursos económicos de nuestros pacientes como para realizar pancultivos en todos ellos, el trabajo podría tener ciertas variaciones a futuro. Sin embargo, creemos que será una fuente básica para los trabajos posteriores, que estamos seguros contarán con técnicas más adecuadas y ayudarán a corroborar nuestros datos y al mismo tiempo servirán para ir analizando los cambios en los agentes que infectan a nuestros pacientes, sus patrones clínicos de comportamiento y la sensibilidad antibiótica que seguramente ira variando con el paso del tiempo.

CONCLUSIONES:

- Las neoplasias hematológicas son las más afectadas por la infección.
- Neumonía es el principal diagnóstico conocido en el paciente oncológico infectado.
- Los gérmenes gram negativos son predominantes en las bacteremias.
- Las infecciones por gérmenes gram positivos se han incrementado a un 22%.
- La mortalidad durante la bacteremia alcanza el 33.7%.
- El microorganismo más frecuentemente aislado en sangre es *Pseudomona cepacia*, seguido de *Cándida albicans*, *Acinetobacter* spp. y *Klebsiella pneumoniae*.
- En cultivos de catéteres *Stafilococcus aureus* fue el

principal germen aislado.

• *Cándida albicans* fue el germen que predominó en urocultivos, aspirados traqueales, lavados broncoalveolares y cultivos de esputo.

• El germen predominante en los episodios de bacteremia del Área Clínica fue *Pseudomona cepacia*.

• Los gérmenes gram positivos y *P. Cepacia* fueron predominantes en los episodios de bacteremia de la Unidad de Cuidados Intensivos.

• El germen principal en el paciente neutropénico fue *Pseudomona cepacia*.

• La mortalidad en neutropénicos alcanzó el 46% de los casos.

La predominancia de *Pseudomona cepacia* puede deberse a que vive en antisépticos como el clorhexidina, en amebas de vida libre y en macrófagos.

• *P. Cepacia* presenta sensibilidad máxima a Ceftazidime, Piperacilina Tazobactam, Ciprofloxacina y Trimetoprim sulfametoxazol.

• *E. Aureus* tiene máxima sensibilidad a Vancomicina, Netromicina y Oxacilina. *E. Coagulans* negativo presenta también sensibilidad a Clindamicina.

RECOMENDACIONES.

• Adecuado lavado de manos en todos los pacientes y normas de asepsia estrictas en los neutropénicos.

• Esterilización en autoclave del antiséptico clorhexidina en caso de ser utilizado.

• En caso de aplicar monoterapia empírica debe utilizarse una penicilina antipseudomónica inhibidora de la betalactamasa como la Piperacilina Tazobactam, o la cefalosporina antipseudomónica de tercera generación Ceftazidime.

• En caso de aplicar terapias de combinación se debe utilizar la penicilina antipseudomónica inhibidora de la betalactamasa o la cefalosporina antipseudomónica antes mencionadas más un aminoglucósido, en cuyo caso se recomienda utilizar Netromicina o Amikacina; o más una quinolona que sería la Ciprofloxacina.

• Se debe utilizar Vancomicina sólo en los pacientes que reúnan los criterios para su uso y siempre en combinación con otras drogas, siendo las más recomendadas Ceftazidime o Piperacilina tazobactam.

• El tratamiento antimicótico será añadido si se obtienen

cultivos positivos o si la fiebre persiste por más de 7 días.

• Si el paciente es de alto riesgo los antibióticos IV se continuarán por 2 semanas. Si es de bajo riesgo y está afebril se puede cambiar a terapia oral desde el 3er. día.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Casazza A, Duvall C, Carbone P. Infection in lymphoma-histology, treatment and duration in relation to incidence and survival. JAMA 197; 710-714, 1996
- 2.- Beachey EH. Bacterial adherence: Adhesin receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surfaces. J Infect Dis 143:325-345, 1981.
- 3.- Schoolnik GK, Lark D, O'Hanley P. Bacterial adherence and anticolonization vaccines. In: Remington JS, Schwarz NM, eds. Current Clinical Topics in Infectious Diseases, vol 6. New York: Mc Graw Hill: 85-102, 1985.
- 4.- Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal flora of hospitalized patients: Emergence of gram negative bacilli. N Engl J Med 281: 1137-1140, 1969.
- 5.- Fainstein V, Rodríguez V, Turk, et al. Patterns of oropharyngeal and fecal flora in patients with leukemia. J Infect Dis 144: 10-18, 1981.
- 6.- Van der Waaij D. Gut resistance to colonization: Clinical usefulness of selective use of orally administered antimicrobial and antifungal drugs. In: Klastersky J, ed. Infection in Cancer Patients. New York: Raven Press: 73-86, 1982.
- 7.- Spitznagel JK, Shafer WM. Neutrophil killing of bacteria by oxygen-independent mechanism: A historical summary. Rev Infect Dis 7: 398-403, 1985.
- 8.- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 64: 328-340, 1966.
- 9.- Curnette JT, Boxer LA. Clinically significant phagocytic cell defects. In: Remington J, Swartz M, eds. Current clinical topics in infectious diseases, vol 6. New York: McGraw Hill: 103-156, 1985.
- 10.- McCormack RT, Nelson RD, Bloomfield CD, et al. Neutrophilic function in lymphoreticular malignancy. Cancer 44: 920-926, 1979.
- 11.- Snyderman R, Seigler HF, Meadows L.



Abnormalities of monocyte chemotaxis in patients with melanoma. Effects of immunotherapy and tumor removal. *JNCI* 58: 37-41, 1977.

12.- Pickering LK, Ericsson CD, Kohl S. Effect of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity of polymorphonuclear leukocytes. *Cancer* 42: 1741-1746, 1978.

13.- Baehner RL, Neiburger RG, Johnson DG, et al. Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes from children with acute lymphoblastic leukemia receiving craniospinal irradiation. *N Engl J Med* 289: 1209-1213, 1973.

14.- Tubaro E, Borelli G, Croce C, et al. Effect of morphine on resistance to infection. *J Infect Dis* 148: 656-667, 1983.

15.- Sieff CA. Hematopoietic growth factors. *J Clin Invest* 79: 1549-1557, 1987.

16.- Schaffner A, Douglas H, Braude A. Selective protection against *Candida* by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes in resistance to *Aspergillus*. *J Clin Invest* 69: 617-631, 1982.

17.- Fisher RI, DeVita VT, Bostick F. Persistent immunological abnormalities in long term survivors of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 92: 595-599, 1980.

18.- Nossai GJV. Current Concepts: Immunology: The basic components of the immune system. *N Engl J Med* 316: 1320-1325, 1987.

19.- Fahey JL, Scoggins R, Utz JP, et al. Infection, antibody response and gamma globulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia. *Am J Med* 35: 698-707, 1973.

20.- Zinner SH, McCabe WR. Effect of IgM and IgG antibody in patients with bacteremia due to gram negative bacilli. *J Infect Dis* 133: 37-45, 1976.

21.- Siber GR, Weitzman SA, Aisenberg AC, et al. Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 299: 442-448, 1978.

22.- Pier G, Thomas DM. Characterization of the human immune response to a polysaccharide vaccine from *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 148: 206-213, 1983.

23.- Schildt RA, Boyd JF, McCracken JF, et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in patient with solid tumors and lymphomas. *Med Pediatr Oncol* 11: 305-309, 1987.

24.- Cooper M. B lymphocytes: Normal development and function. *N Engl J Med* 317: 1452-1456, 1987.

25.- Peter G, Pizzo PA, Robichaud KR, et al. Possible protective effect of circulating antibodies to the shared glycolipid of enterobacteriaceae in children with malignancy. *Pediatr Res* 13: 466, 1979.

26.- Sun T, Tenenbaum MJ, Greenspan J, et al. Morphologic and clinical observations in human infection with *Babesia microti*. *J Infect Dis* 148: 239-248, 1983.

27.- Donaldson SS, Glatstein E, Vosti KL. Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease. Relationship to radiation, chemotherapy and splenectomy. *Cancer* 41: 1949-1958, 1978.

28.- Chilcote RR, Baehner RL, Hammond D, et al. Septicemia and meningitis in children splenectomized for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 295: 798-800, 1976.

29.- Weitzmann S, Aisenberg AC. Fulminant sepsis after the successful treatment of Hodgkin's disease. *Am J Med* 62: 47-50, 1977.

30.- Schimpff SC, O'Connell MJ, Greene WH, et al. Infections in 92 splenectomized patients with Hodgkin's disease. A clinical review. *Am J Med* 59: 695-701, 1975.

31.- Shamberger RC, Pizzo PA, Goodgame JT, et al. The effect of total parenteral nutrition on chemotherapy induced myelosuppression: A randomized study. *Am J Med* 74: 40-48, 1983.

32.- Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute non lymphocytic leukemia: Significance of acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 77: 707-714, 1972.

33.- Van der Waaij D, Tielemons-Speltie TM, de Houban Roech AMJ. Infection by and distribution of biotypes of enterobacteriaceae species in leukaemic patients treated under ward conditions and in units for protective isolations in seven hospitals in Europe. *Infection* 5: 3-10, 1977.

34.- Schimpff SC, Greene WH, Young VM, et al. Significance of *Pseudomonas aeruginosa* in the patient with leukemia or lymphoma. *J Infect Dis* 130: S24-S31, 1974.

35.- Kurlle E, Badhuri S, Krieger D, et al. Risk factors for infection of the oropharynx and the respiratory tract in patients with acute leukemia. *J Infect Dis* 144: 128-136, 1981.

36.- Kramer BK, Pizzo PA, Robichaud KJ, et al. Role of serial microbiological surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with

fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72: 561-568, 1982.

37.- Pizzo PA, Levine AS. The utility of protected environment regimens for the compromised host: A critical assessment. In: *Progress in hematology*, vol X. New York: Grune & Stratton: 311-332, 1977.

38.- Aisner J, Murillo J, Schimpff SC, et al. Invasive *Aspergillus* in acute leukemia: Correlation with nose cultures and antibiotic use. *Ann Intern Med* 90: 4-9, 1979.

39.- Maki DG, Alvarado CJ, Hessewer CH, et al. Relation of the inanimate hospital environment to endemic nosocomial infection. *N Engl J Med* 307: 1562-1565, 1982.

40.- Albert RK, Condie F. Handwashing patterns in medical intensive care units. *N Engl J Med* 304: 1465-1466, 1981.

41.- Maki D. Infections associated with intravascular lines. In: Remington JS, Swartz M, eds. *Current clinical topics in infectious disease*. New York: McGraw Hill: 309-363, 1982.

42.- Hiemenz J, Skelton J, Pizzo PA. Perspective on the management of catheter related infections in cancer patients. *Pediatr Infect Dis* 5: 6-11, 1986.

43.- Craven DE, Moody B, Connolly MG, et al. Pseudobacteremia caused by povidoneiodine solution contaminated with *Pseudomonas cepacia*. *N Engl J Med* 305: 621-623, 1981.

44.- Koll B, Brown A. Changing Patterns of Infections in the Immunocompromised Patient with Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 7;4:753-769, 1993

45.- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al. Fever in the Pediatric and Young Adult Patient with Cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 61:153-165, 1982

46.- Whimbey E, Kiehn T, Brannon P, et al. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 62: 731-735, 1977

47.- Kim S, Demetri G. Chemotherapy and Neutropenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 10;2: 377-395, 1996

48.- Pizzo P, Meyers J, Friefeld A, Walsh T. Infections in the Cancer Patient. In: DeVita, ed. *Cancer*. Philadelphia, Lippincott 4th. ed: 1993: 2292-2334.

49.- Finberg R. Infection in the Patient with Neoplastic Disease. In: Macdonald J, Manual of *Oncologic Therapeutics*. Philadelphia, Lippincott 3rd. ed: 1995: 415-429.

50.- Caputi R, Machiavello T, Aveiga F. Análisis de Hemocultivos positivos en el Laboratorio de Microbiología del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo". *Oncología* 7(3):213-216, 1996

51.- Ben E, Deresinski S, et al. Ceftazidime Compared with Piperacillin and Tobramycin for the Empiric Treatment of Fever in Neutropenic Patients with Cancer. *Ann Intern Med* 120:834-844, 1994

52.- Anaissie E, Saroj V. Is it Time to Redefine the Management of Febrile Neutropenia in Cancer Patients?. *Am. J Med* 98:221-223, 1995

53.- Malik I, Khan W, Karim M, et al. Feasibility of Outpatient Management of Fever in Cancer Patients with low risk Neutropenia: Results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 98:224-231, 1995.

54.- Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomona* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: Increasing incidence of catheter related infections. *Medicine* 69: 296, 1990.

55.- Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, ed 3. New York, Churchill Livingstone: 2265-2275, 1990.

56.- Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Medical Clinics of North America* 79: 559-580, 1995.

57.- Del Favero A, Menichetti F, Bucaneve G, et al. Septicemia due to gram positive cocci in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 21: 157, 1998.

58.- Pizzo PA, Ladish S, Simon RM, et al: Increasing incidence of gram positive sepsis in cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 5: 241, 1978.

59.- Viscoli C, Van der Auwera, Meunier F: Gram positive infections in granulocytopenic patients: An important issue? *J Antimicrob Chemother* 21 (Suppl C): 149, 1988.

60.- Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 315: 552, 1986.

61.- Awada A, van der Auwera P, Meunier F, et al: Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 15: 33, 1992.

62.- Young L: Management of infections in leukemia and lymphoma. In Rubin RH, Young LS (eds): *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, ed 2. New York, Plenum: 467, 1988.



- 63.- Decker CF, Simon GL, Keiser JF: Flavimonas oryzihabitans (Pseudomonas oryzihabitans; CDC Group Ve-2) bacteremia in the immunocompromised host. Arch Intern Med 151: 603, 1991.
- 64.- Khardori N, Elting I, Wong F, et al: Nosocomial infections due to Xanthomona maltophilia (Pseudomonas maltophilia) in patients with cancer. Rev Infect Dis 12: 997, 1990.
- 65.- Sobek KA, Kiehn TE, Armstrong D, et al: Sepsis caused by Flavimonas oryzihabitans in patients with neoplastic disease (abstract 668). In Programs and Abstracts of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy, Los Angeles, 1998.
- 66.- Pfaller M, Wenzel R: Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 11: 287, 1992.
- 67.- Horn R, Wong B, Kiehn TE, et al: Fungemia in a cancer hospital: Changing frequency, earlier onset and results of therapy. Rev Infect Dis 7: 646, 1985.
- 68.- Meunier-Carpenter F, Kiehn T, Armstrong D: Fungemia in the immunocompromised host: Changing patterns, antigenemia, high mortality. Am J Med 71: 363, 1981.
- 69.- Kimshian SV, Uwaydah A, Sobel J, et al: Fungemia caused by Candida species and Torulopsis glabrata in the hospitalized patient: Frequency, characteristics and evaluation of factor influencing outcome. Rev Infect Dis 11: 379, 1989.
- 70.- McQuillen D, Zingman B, Meunier F, et al: Invasive infections due to Candida crusei: Report of ten cases of fungemia that include three cases of endophthalmitis. Clin Infect Dis 14: 472, 1992.
- 71.- Meunier F, Aoun M, Bitar N: Candidemia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 14(Suppl 1): S120, 1992.
- 72.- Weems J: Candida Parapsilosis: Epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 14: 756, 1992.
- 73.- Wingard J, Merz W, Saral R: Candida tropicalis: A major pathogen in immunocompromised patient. Ann Intern Med 91: 539, 1979.
- 74.- Begala J, Maher K, Cherry J: Risk of infection associated with the use of Broviac and Hickman catheters. Am J Infect Control 10: 17, 1981.
- 75.- Lazarus H, Lowder J, Herzog R: Occlusion and infection in Broviac catheters during intensive chemotherapy. Cancer 52: 2342, 1983.
- 76.- Lowder J, Lazarus H, Herzog R: Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters: Changing spectrum of infection. Arch Intern Med 142: 1456-1459, 1982.
- 77.- Viscoli C, Garaventa A, Boni L, et al: Role of Broviac catheters in infections in children with cancer. Pediatr Infect Dis J 7: 556-560, 1988.
- 78.- Allo M, Miller J, Townsend T, et al: Primary cutaneous aspergillosis associated with Hickman intravenous catheters. N Engl J Med 317: 105, 1987.
- 79.- Pizzo P: Diagnosis and management of infectious disease problems in the child with malignant disease. In Rubin R, Young L(eds): Clinical approach to Infection in the compromised host. New York, Plenum: 439-466, 1988.
- 80.- Cotton D, Gill V, Marshall D, et al: Clinical features and therapeutic interventions in 17 cases of Bacillus bacteremia in an immunosuppressed patient population. J Clin Microbiol 25: 672-674, 1987.
- 81.- Edwards J, Lehrer R, Stiehm E, et al: Severe candidal infections. Clinical perspective, immune defense mechanisms and current concepts of therapy. Ann Intern Med 89: 91, 1978.
- 82.- Edwards J: Candidemia and candida catheter associated sepsis. In Meyer R, Holmberg K (eds): Diagnosis and Therapy of Systemic Fungal Infections. New York, Raven Press: 39-46, 1989.
- 83.- Meunier F: Candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8: 438-447, 1989.
- 84.- Walsh T, Pizzo P: Nosocomial fungal infections: A classification for hospital-acquired fungal infections and mycoses arising from endogenous flora or reactivation. Annu Rev Microbiol 42: 517-545, 1982.
- 85.- Young R, Bennett J, Geelhoed G, et al: Fungemia with compromised host resistance. A study of 70 cases. Ann Intern Med 80: 605, 1974.
- 86.- Stover D, Zamm M, Hadju S, et al: Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. Ann Intern Med 101: 1-6, 1984.
- 87.- Thorpe J, Baughman R, Frame P, et al: Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. J Infect Dis 155: 855-861, 1987.
- 88.- Kahn F, Jones J: Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. J Infect Dis 155: 862-869, 1987.
- 89.- Levine S, Stover D: Bronchoscopy and related techniques. In Shelhamer J, Pizzo P, Parrillo J, Masur H,

- eds. Respiratory disease in the immunosuppressed host. Philadelphia: JB Lippincott: 286-297, 1991.
- 90.- Bartlett J, Chang T, Gurwith M: Antibiotic associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridia. N Engl J Med 298: 531, 1978.
- 91.- Milligan D, Kelly J: Pseudomembranous colitis in a leukemia unit: A report of five fatal cases. J Clin Pathol 32: 1237-1243, 1979.
- 92.- Rampling A, Warren R, Berry P, et al: Atypical Clostridium difficile colitis in neutropenic patients. Lancet 2: 162-163, 1982.
- 93.- Levine A, Schimpff S, Graw R, et al: Hematologic malignancies and other marrow failure states: Progress in the management of complicating infections. Semin Hematol 11: 141-202, 1974.
- 94.- Sickles E, Greene W, Wiernik P: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med 135: 715-719, 1975.
- 95.- Ash C, Bjerkness M: Burkholderia cepacia- An Extraordinarily Versatile Bacterium. American Phytopathological Society. Press Release 651: 454, 1998. INTERNET.
- 96.- Ryley H, Ojeniyi B, Hoiby N: Lack of evidence of nosocomial cross-infection by Burkholderia cepacia among Danish cystic fibrosis patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 15: 755-758, 1996.
- 97.- Goven J, Burns J, Speert D: What is Burkholderia cepacia and where is it found?. International Burkholderia cepacia Working Group. 1999. INTERNET.
- 98.- Kiatwatcharachai Ch, Jitsurong S, Silpapojakul K: An outbreak of Burkholderia cepacia in a Hemodialysis Unit: Molecular Study. Presented in: 14th Annual Academic Meeting, Faculty of Medicine, PSU, Hat Yai, Songkhla, August 1998. INTERNET.
- 99.- Valvano M, Hauröder B: Pathogenesis of Burkholderia cepacia. Microbiology Today: Hot Press. August 1999. INTERNET.
- 100.- Liang R, Yung R, Chiu E, et al: Cefazidime versus imipenem-cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother 34: 1336-1341, 1990.
- 101.- De Pauw B, Deresinski S, Feld R, et al: Cefazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: a multicenter randomized trial. Ann Intern Med 120: 834-844, 1994.
- 102.- Freifeld A, Walsh T, Marshall D, et al: Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of cefazidime versus imipenem. J Clin Oncol 13: 165-176, 1995.
- 103.- Sobel J: Imipenem and aztreonam. Infect Dis Clin North Am 3: 613, 1989.
- 104.- Freifeld A: The Antimicrobial Armamentarium. Hematology-Oncology Clinics of North America 7: 813-839, 1993.
- 105.- Jones R: Contemporary Antimicrobial Susceptibility Patterns of Bacterial Pathogens Commonly Associated with Febrile Patients with Neutropenia. CID 29: 495-502, Sept 1999.
- 106.- Pizzo P: Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. N Engl J Med 328: 1323-1332, 1993.
- 107.- Hughes W, Armstrong D, Bodey G, et al: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis 161: 381-396, 1990.
- 108.- Armstrong D: Empiric therapy for the immunocompromised host. Rev Infect Dis 13: 763-769, 1991.
- 109.- Bodey G: Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. Clin Infect Dis 17(Suppl 2): S378-394, 1993.
- 110.- Liles W, Dale D: Current approach to the management of neutropenia. J Intensive Care Med 10: 283-293, 1995.
- 111.- Whimbey E, Wong B, Kiehn T, Armstrong D: Clinical correlations of serial quantitative blood cultures determined by lysis-centrifugation in patients with persistent septicemia. J Clin Microbiol 19: 766-771, 1984.
- 112.- Hughes W, Chairman, Armstrong D, Bodey G, et al: From the Infectious Diseases Society of America: guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis 161: 381-396, 1990.
- 113.- Hathorn J, Lyke K: Empirical Treatment of Febrile Neutropenia: Evolution of Current Therapeutic Approaches. CID 24: S256-S255, 1997.
- 114.- Klastersky J, Vamecq G, Cappel R, Swings G, Vandendorre L: Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum. J Infect Dis 125: 183-186, 1972.
- 115.- Sepkowitz K, Brown A, Armstrong D: Empirical therapy for febrile, neutropenic patients: persistence of susceptibility of gram negative bacilli to



amynoglicoside antibiotics. Clin Infect Dis 19: 810-811, 1994.

116.- Brown A, Kiehn T, Armstrong D: Bacterial resistance in the patient with neoplastic disease. Infect Dis Clin Pract 4 (suppl 3): S136-S144, 1995.

117.- Hughes W, Chairman, Armstrong D, Bodey G, et al: 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. Clin Infect Dis 25: 551-573, 1997.

118.- Oblon D, Ramphal R: A randomized trial of cefepime vs. Ceftazidime as initial therapy for patients with prolonged fever and neutropenia after intensive chemotherapy. Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 34: 1362, 1993.

119.- Kieft H, Hoepelman A, Rozenberg M, et al: Cefepime compared with ceftazidime as initial therapy for serious bacterial infections and sepsis syndrome. Antimicrobial Agents Chemother 38: 415-421, 1994.

120.- Eggimann P, Glauser M, Aoun M, et al: Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. J Antimicrob Chemother 32(suppl B): 151-163, 1993.

121.- Shenep J, Hughes W, Robertson P, et al: Vancomycin, ticarcillin and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. N Engl J Med 319: 1053-1058, 1988.

122.- Elting L, Bodey G, Keefe B: Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. Clin Infect Dis 14: 1201-1207, 1992.

123.- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. J Infect Dis 163: 951-958, 1991.

124.- Ramphal R, Bolger M, Oblon D, et al: Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. Antimicrob Agents Chemother 36: 1062-1067, 1992.

125.- Viscoli C, Moroni C, et al: Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer. Rev Infect Dis 13: 397-404, 1991.

126.- Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, et al: Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empiric antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. GIMEMA Infection Program. Antimicrob Agents Chemother 38: 2041-2046, 1994.

127.- Riikonen P: Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. Pediatr Infect Dis J 10: 918-923, 1991.

El Cáncer es curable si se diagnostica a tiempo...
Ayúdenos a descubrirlo.



Sociedad de Lucha contra el Cáncer
Guayaquil - Ecuador

SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER - ECUADOR
GUAYAQUIL - QUITO - CUENCA - PORTOVIEJO - MACHALA - I.OJA - RIOBAMBA



CÓDIGO DE ÉTICA MÉDICA REFORMADO

*Aprobado X Asamblea Médica Nacional
Cuenca, diciembre 18/1985*

Capítulo III

DEBERES Y DERECHOS DEL MÉDICO PARA CON LOS ENFERMOS

Art. 24.- La Asociación entre médicos para la prestación de servicios profesionales, debe tener como finalidad la complementación y el mejoramiento del recurso ofrecido; prohíbese por tanto la asociación con fines de lucro o engaño.

Capítulo V

DEBERES DE CONFRATERNIDAD

Art. 31.- Por deber de confraternidad se atenderá gratuitamente a los colegas y a su familia próxima, es decir a sus padres, cónyuge e hijos, si dependen económicamente de él. Las atenciones otorgadas deberán constar en una certificación firmada por el beneficiario para que no afecten los intereses económicos del facultativo.

Capítulo VII

DE LOS HONORARIOS

Art. 64.- Queda formal y categóricamente proscrita la participación de honorarios entre médicos y cualquier otro profesional.

Art. 65.- Constituye una violación a la ética profesional la percepción de un porcentaje derivado de la prescripción de medicamentos, aparatos para uso médico, lentes, etc. Así como la retribución pecunaria a intermediarios de cualquier clase entre profesionales y pacientes.



Índice de Anuncios

Del Editor	Pág.
Exención de Responsabilidad	6
Chequeo para los autores	31
Autores y Autoría	39
Invitación a Manuscritos	48
Objetivos y alcances de Oncología	53
El Arbitraje	54
Las referencias	65
Instrucciones para cartas al editor	66
Publicación duplicada	72
Cesión-asignación de los derechos del autor	79
Para editores ejecutivos de revistas médicas	93
Índice de anuncios	124
Instrucciones para publicaciones en Oncología	125
 Noticias de Salud	
Política y Cáncer	21
Protéjase durante la exposición del sol	54
Valor del autoexamen mamario	60
Modere su consumo de bebidas alcohólicas	66
No consuma tabaco y respete al no fumador	84
Fume y vivirá poco	98
Código de Ética	123
 Anuncios de Congresos Médicos	
II Curso Nacional de Gastroenterología y Hepatología Oncológicas	22
III Curso de Ginecología Oncológica y II de Colposcopia	32
I Curso de Básico de Cirugía General	40
V Jornadas Médicas del Instituto Oncológico Nacional SOLCA	44
XVI FIGO Congreso Mundial de Ginecología y Obstetricia, Washington	94

Instrucciones para publicaciones en Oncología

Los manuscritos deben ser enviados a: Editor, Oncología, P.O.Box: 5255/3623, Guayaquil - Ecuador.

Los trabajos que no se acepten no serán devueltos. Oncología no es responsable de la pérdida del manuscrito enviado.

Los artículos que llegan se convierten en propiedad de la revista y no pueden ser utilizados en otra publicación sin un permiso del autor y el editor. Se entiende que todo trabajo enviado a ONCOLOGÍA es inédito.

La Revista Oncología acepta para la publicación, trabajos científicos sobre oncología y temas afines e incluye regularmente artículos originales de investigación clínica y cartas al editor.

También se publicarán las memorias de los eventos científicos que sobre oncología se realicen en el país y las actividades de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador.

Se recomienda a los autores se ajusten a las normas de publicación que allí se detallan.

Se enviará un original y 2 copias mecanografiados en mayúscula y minúscula en hojas de papel bond de tamaño carta, a doble espacio, por una sola cara y con márgenes de 4 cm. Tres juegos de figuras y tablas deben ser anexados.

Cada uno de los segmentos del manuscrito debe comenzar en una nueva página: página del título, sinópsis, referencias, cuadros y tablas. En la página del título se incluye el nombre completo de los autores, su título académico, la institución a la que pertenecen y/o se realizó el trabajo de investigación. Debe incluirse además la dirección completa del autor que se encargará de la correspondencia que tuviere el artículo.

Es aconsejable restringir el número de autores a no más de cinco.

Abstracto

Deberá incluirse un abstracto del artículo en español e inglés en el que se enfaticen el contenido del trabajo, sus resultados y las conclusiones principales. Se admite un máximo de 200 palabras en los artículos originales. La extensión del abstracto de los trabajos de revisión y reportes de casos clínicos dependerán del tamaño del manuscrito.

Los artículos originales deben incluir las siguientes secciones: introducción, materiales y métodos, resultados y discusión.

El reporte de un caso clínico debe limitarse a 500 palabras. 1 o 2 ilustraciones y mínimo 6 referencias.

El formato de los trabajos de revisión queda a libre criterio de los autores.

Las cartas al editor escritas a doble espacio no tendrán más de 300 palabras y pueden incluir hasta 5 referencias bibliográficas. Tratarán sobre temas oncológicos generales o comentarán artículos de números previos de Oncología.

Las tablas deberán ser escritas en hoja aparte numeradas

de acuerdo a su ubicación en el texto y contarán con un pie explicativo conciso.

Las fotografías y sus duplicados deben ser en blanco y negro.

Deben estar identificadas con número, nombre del autor principal y fecha que señale la parte superior de la foto. Todo esto escrito sobre una etiqueta adhesiva pegada al reverso. No se aceptarán fotografías que permitan la identificación personal de un paciente a menos que se acompañen de un consentimiento escrito de las personas que allí aparecieron.

Las referencias bibliográficas serán escritas en una hoja aparte y serán ordenadas de acuerdo a su aparición en el texto o las tablas, con un número entre paréntesis que las identificará tanto en el contenido del artículo como en la hoja de referencia bibliográficas. Se debe seguir el estilo y puntuación de los siguientes ejemplos:

- Artículos de revistas:

1. Scully R, Mark E. Case records of the Massachusetts General Hospital. The New Journal of Medicine 1991, 321:251-59

- Libro:

2. Cane RD, Shapiro BA, Davison R. Case studies in critical care medicine, 2nd ed, Chicago: Year Book Medical Publishers, 1990, 193

- Capítulo de libro:

3. Tuchschildt J, Akil B. The Lung and AIDS in developing countries. In: Sharma OP, ed, Lung disease in the tropics. New York: Marcel Dekker 1991, 305-18

Consideraciones especiales:

- Previa a la aceptación de un artículo, este será revisado por los especialistas que el editor de Oncología determine de la lista de revisores de Oncología.
- Se pide adjuntar al manuscrito un certificado de transferencia de los derechos del autor a la revista Oncología.
- Los autores deben haber tenido suficiente participación en la elaboración del trabajo, análisis de los datos y estructuración del manuscrito, para que su nombre pueda ser incluido como autor y sea suya la responsabilidad de los resultados y conclusiones de su estudio, publicado por Oncología.
- Si se trata de un estudio experimental en humanos, el manuscrito debe incluir un certificado firmado por los individuos estudiados aceptando su conocimiento y aprobación.
- Todos los manuscritos aceptados están sujetos a ser editados, en la forma más no en el contenido, según el criterio del Editor de ONCOLOGÍA.



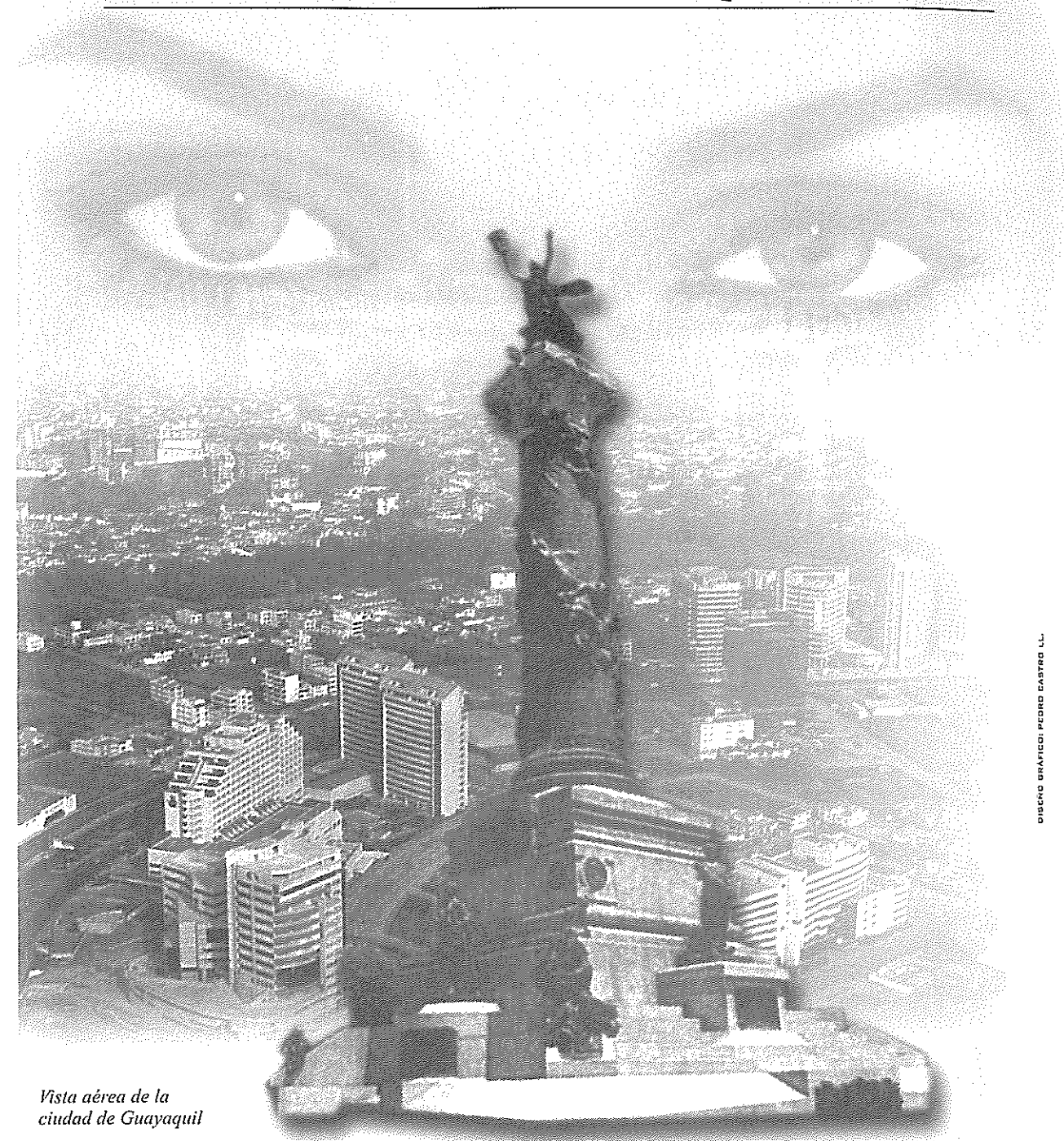


SIRVIENDO AL PAÍS
SOLCA

DESDE 1951
GUAYAQUIL SEDE NACIONAL



GUAYAQUIL



*Vista aérea de la
ciudad de Guayaquil*

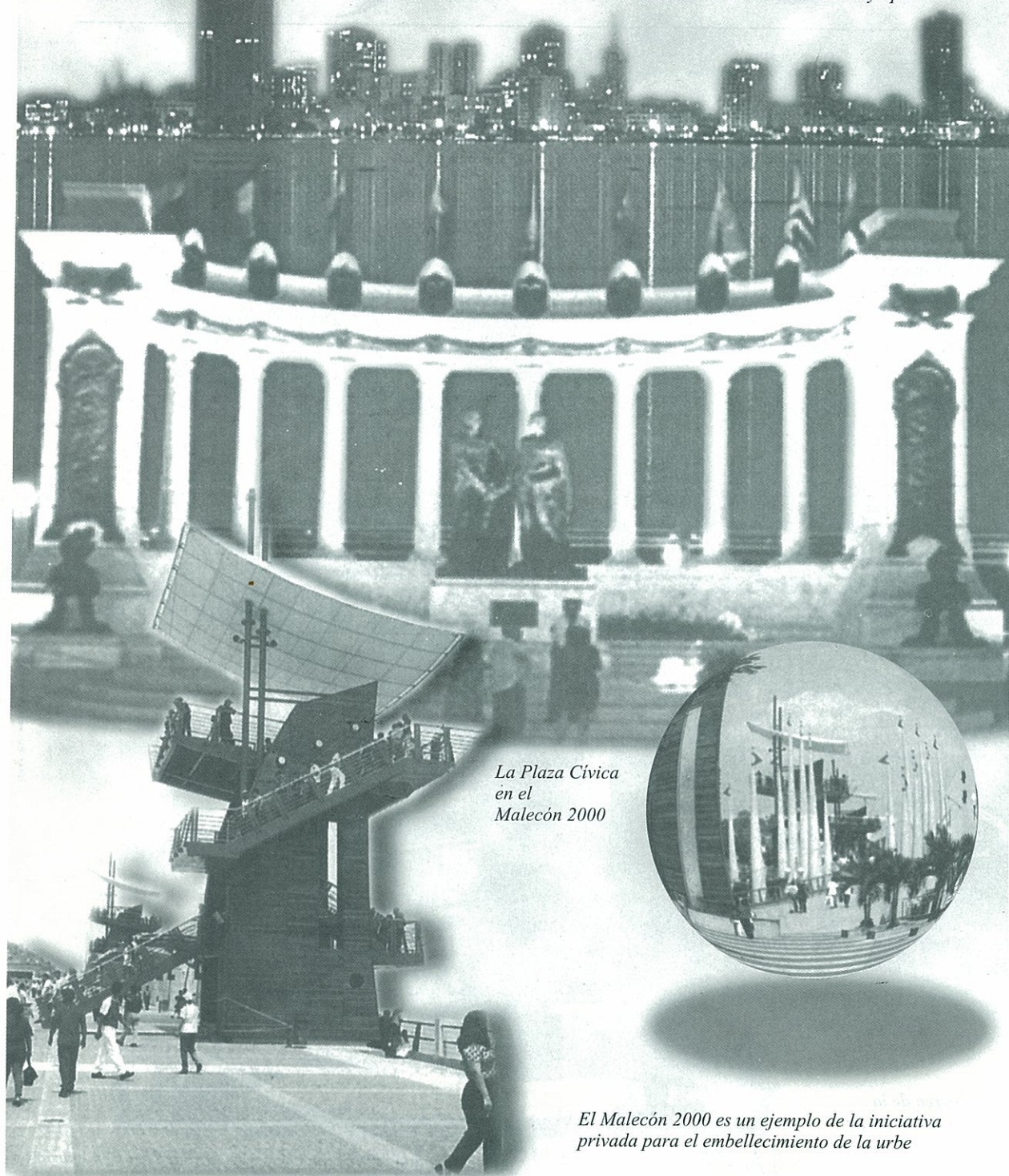
Columna de la Independencia en la Plaza del Centenario

DISEÑO GRÁFICO: PEDRO CASTRO LL.



LA PERLA DEL PACÍFICO

Vista nocturna de la ciudad de Guayaquil



La Plaza Cívica
en el
Malecón 2000

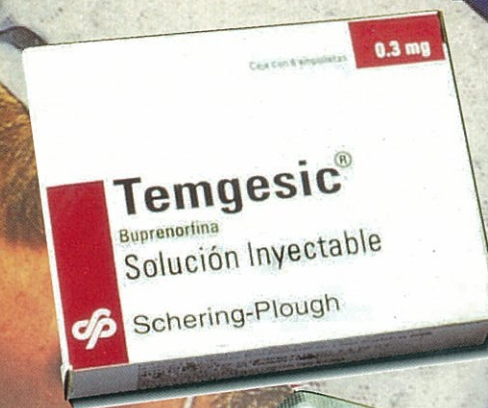
El Malecón 2000 es un ejemplo de la iniciativa
privada para el embellecimiento de la urbe



Para su paciente es vital
un óptimo período Postoperatorio

Temgesic^{*}

Buprenorfina



DURACION: Mejora la calidad del período postoperatorio inmediato, ya que extiende la analgesia por varias horas¹. Después de la sedación por buprenorfina el paciente se despierta con facilidad (I.P.P.)

OPTIMIZACION: Su administración preanestésica epidural o I.V. requerida para la analgesia postoperatoria, reduce la necesidad de halotane². Permite un estado de constante sedación evitando otras combinaciones farmacológicas poco eficaces³.

PREVENCION: Buprenorfina demostró ser un analgésico eficaz en su uso profiláctico, al aplicarlo después de la anestesia inhalada⁴. La administración de Ketorolac (30 mg I.V.) antes de una cirugía abdominal mayor, no mejora la anestesia postoperatoria.

VERSATILIDAD

	Inicio Analgésico	Duración Analgésico	Dosis
I.M.	10 a 20 min.	6 a 8 hrs.	4 a 6 ug/kg*
Sublingual	15 a 45 min.	8 a 12 hrs.	0.2 a 0.4 mg***
I.V.	10 min.	6 a 8 hrs.	4 a 6 ug/kg*
SIC.	10 a 30 min.	6 a 8 hrs.	4 a 6 ug/kg*
Peridural	5 a 10 min.	8 a 12 hrs.	1.2 a 1.5 ug/kg**

*Ampolleta de 0.3 mg para 70 Kg. **1/3 de ampolleta de 0.3 mg para 70 Kg.
***1-2 comprimidos de 0.2 mg para 70 Kg.



1.- Francaviglia N.; Silvestro C.; Carta F.; Davinini V.; Perria C.; Scaricabarozzi I.; Cipolla P.V., "Subarachnoid buprenorphine administered by implantable micropumps", Acta Neurochir. Wien, 1990; 102 (1-2): 62-8. 2.- Hoskin P.J.; Hanks G.W., "Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states", Drugs, 1991 Mar; 41 (3): 326-44. 3.- Osipova N. A.; Petrova V. V.; Novikov G. A.; Beresnev V. A.; Sergeeva I.E.; Dolgoplova T.V., "Norfin in oncological practice", (Norfin y onkolicheskoj praktike), Anesteziol - Reanimatol. 1992, jul-ago (4): 3-7. 4.- Silva H. Jorge, Dr. D., Anestesiólogo-Algólogo (Archivo Schering Plough Francia, 1990).

