

11218
2ei-
3



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General de México
S. S. A.

COMPORTAMIENTO DE LAS INFECCIONES MICOTICAS
EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS

No Bo
15.110
PROF. MAURO GONZALEZ
PROF. TITULAR DEL CIES

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el grado de Especialista en
HEMATOLOGIA
p r e s e n t a

DR. JOSE EUGENIO VAZQUEZ MERAZ



México, D.

**TESIS CON
FALLA DE CREDITO**

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE.

Resumen	1
Introducción	3
Antecedentes	8
Material y métodos	14
Resultados	17
Discusión	27
Conclusiones	39
Bibliografía	43

RESUMEN.

Para conocer la frecuencia de infecciones por hongos y sus características en pacientes con neoplasias hematológicas en la Unidad de Hematología del Hospital General de México, S.S. se revisaron 153 protocolos de autopsia y 147 expedientes clínicos. Se encontró una frecuencia de 5.8% (9/153) y 7.4 - - (11/147), respectivamente.

La Candidiasis fue la infección por hongos más frecuentemente encontrada, tanto en la revisión de autopsias como de expedientes clínicos.

La neutropenia con cuentas de neutrófilos totales menores de $1000/\text{mm}^3$ en sangre periférica fue el principal factor predisponente para que infecciones por hongos se desarrollaran.

Cuando se identificó el germen en vida del paciente y se administró tratamiento, la evolución del cuadro infeccioso -- por hongos fue invariablemente a la resolución.

El tratamiento con anfotericina B fue efectivo en el tratamiento de candidiasis sistémica o con invasión a tracto digestivo. Las complicaciones inherentes a la administración del -

2..

fármaco fueron controladas con vigilancia estrecha y tratamiento oportuno.

INTRODUCCION.

Las infecciones son la principal causa de muerte de los pa_ cientes con cáncer, primordialmente como consecuencia de pro _ fundas alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped, - las cuales resultan del proceso maligno, su tratamiento o am - bos.

Las anomalías en los mecanismos de defensa incluyen:

- 1).- Alteraciones en las barreras mucosas y tegumentarias.
- 2).- Alteraciones cualitativas de los neutrófilos.
- 3).- Disminución en el número de neutrófilos.
- 4).- Alteraciones en la función de linfocitos T.
- 5).- Alteraciones en la función de linfocitos B.

Las anomalías en las barreras mucosas y tegumentarias - son causadas por disrupción del tumor o por su tratamiento -- (cirugía, cateterismos, radioterapia, quimioterapia) que indu cen lesiones que favorecen proliferación microbiana y posterior_ mente infección local y sistémica (1).

Las alteraciones en los mecanismos de fagocitosis llevados - a cabo tanto por los neutrófilos como por el sistema fagocítico

mononuclear son diversas. Se han demostrado defectos en la quimiotaxis y fagocitosis en neutrófilos de pacientes con cáncer (2).

La quimioterapia y la radioterapia producen marcados defectos en la función de los neutrófilos, el tratamiento con corticosteroides disminuye la fagocitosis y la migración de neutrófilos a los sitios de infección, la combinación de prednisona con metotrexate y 6-mercaptopurina altera considerablemente la capacidad germicida de los neutrófilos, lo que también ocurre en pacientes con Leucemia Aguda quienes reciben radioterapia - craneoespinal (3,4,5). Los pacientes con Enfermedad de Hodgkin o padecimientos mieloproliferativos quienes deben ser esplenectomizados en algún momento del transcurso de su enfermedad, presentan disminución en la producción de tuftaina (el péptido - promotor de la fagocitosis) y como consecuencia tienen riesgo incrementado de septicemia por Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis y Haemophilus influenzae (6).

En cuanto a las alteraciones cuantitativas de los neutrófilos, son las principales consecuencias del tratamiento con quimioterapia por sus efectos aplasiantes sobre médula ósea y por

lo tanto, neutropenia severa. De hecho, existe relación directa entre severidad y duración de aquella con el riesgo de sufrir infecciones serias (7,8).

En pacientes con procesos linfoproliferativos (especialmente Enfermedad de Hodgkin) se han encontrado alteraciones significativas en la inmunidad mediada por células, manifestadas por anergia cutánea y respuesta disminuida a fitohemaglutinina en cultivos de linfocitos (9).

La producción de anticuerpos también se encuentra alterada en pacientes con neoplasias hematológicas, principalmente en pacientes no tratados con Leucemia Linfocítica Crónica, Mieloma Múltiple y Enfermedad de Hodgkin (10), así también se ha demostrado aumento en la actividad de linfocitos T supresores relacionada probablemente con la disminución en la producción de anticuerpos en pacientes con Mieloma Múltiple y Enfermedad de Hodgkin (11,12). El tratamiento quimioterapéutico induce también en efectos adversos importantes sobre la función de linfocitos B, con disminución en la actividad opsonizante, aglutinación, lisis y neutralización de toxinas bacterianas. En pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica tratados con quimioterapia

pia se ha demostrado disminución en la producción de anticuerpos por linfocitos B expuestos a diversos estímulos antigénicos (13,14).

Estas alteraciones en la respuesta inmune se ven seriamente agravadas por el mal estado nutricional con que se complican - estos pacientes, tanto como efecto del proceso neoplásico, como por el hiperatabolismo secundario al mismo. Por otra parte, el tratamiento antineoplásico condiciona náusea, vómito y rechazo al alimento como efecto indeseable, y ésto, lleva a pérdida de la integridad de mucosas y tegumentos por deficiencias proteica y vitamínica, así como, a disminución en la capacidad fagocítica, quimiotáctica y germicida de los neutrófilos y de presión de la función de linfocitos (15).

Todas estas alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped que padece de alguna enfermedad neoplásica maligna, lo predisponen a padecer infecciones tanto bacterianas como virales y micóticas. Estas últimas producidas particularmente por hongos oportunistas, considerándose básicamente por su frecuencia las infecciones por hongos del género Cándida, Aspergillus, Ficomicete y Criptococcus (16,17). El diagnóstico se basa en -

la sospecha clínica, y se apoya en la observación directa de hifas o levaduras características en muestras de exudados o biopsias, así como, cultivos en medios habitualmente sin antibióticos como es el agar Sabouraud (18)

En el presente trabajo se describen las características clínicas, de laboratorio y respuesta al tratamiento de los pacientes con neoplasias hematológicas tratados en el Servicio de Hematología del Hospital General de México, S.S., en quienes se logró -- identificar algún tipo de complicación infecciosa causada por -- hongos.

ÁNTECEDENTES.

La causa más frecuente de muerte en pacientes con cáncer en general y neoplasias hematológicas en particular, es el proceso infeccioso. A medida que el tratamiento antineoplásico mejoró, se incrementó la sobrevida global de los pacientes, pero -- también aumentaron los efectos de inmunodepresión, lo que produjo a su vez un aumento en la frecuencia y severidad de las complicaciones infecciosas (19,20,21). Conforme los esquemas de -- tratamiento antibacteriano se han modificado, en base a la aparición de nuevos antibióticos de más amplio espectro o de espectro más específico contra determinados gérmenes, los agentes -- etiológicos de los procesos infecciosos han sufrido transformación en cuanto a susceptibilidad al tratamiento y gérmenes causales se refiere (22). En la década de los 70s, Inaki y cols. -- (21) encontraron que, de 380 casos, la principal causa de muerte en pacientes con cáncer no hematológico fue de etiología infecciosa, predominando los gérmenes gram negativos en el 68% -- (258/380) de los casos, las bacterias gram positivas en el 10% (30/380) y únicamente el 3.4% (13/380) fueron debidos a etiolo_

gfa micótica. En 1976 Chang y cols. (16) en una revisión de casos de autopsia de pacientes con Leucemia Aguda, encontraron también predominio de las infecciones por bacterias gram negativas como causa de muerte, aunque en esta serie, las infecciones de causa micótica alcanzaron hasta el 20%, en las que las causadas por el género Cándida constituyeron las más frecuentes, seguidas por las del género Aspergillus. De ambas, el 13% fueron de tipo sistémico y en éstas, únicamente en el 25% de los casos, se obtuvieron resultados positivos en los hemocultivos realizados antes de la muerte. En series más recientes la frecuencia de infecciones por hongos tienen un rango de 27% a 40% en pacientes con neoplasias hematológicas y de éstos la mayor frecuencia se encuentra en pacientes con Leucemia Aguda (17,22,23). Los tipos de hongos más frecuentemente encontrados han sido los del género Cándida y Aspergillus, aunque otros como Ficomicetos (mucormicosis) y Criptococcus participan también (17,22).

Se infiere que el principal factor predisponente para que se produzcan infecciones por hongos es la neutropenia, la cual es inducida primordialmente por efecto de la quimioterapia. Esta predisposición a las infecciones es particularmente seria cuando

la cuenta total de neutrófilos es inferior a $500/\text{mm}^3$ en sangre periférica (7,22,26). El tratamiento antibacteriano en forma de profilaxis o para tratamiento de fiebre de origen oscuro en pacientes con neutropenia, al abatir y barrer con la flora bacteriana normal, permite la emergencia y proliferación de hongos oportunistas.

Se ha considerado que el sitio principal de infección por Cándida es el tracto digestivo. Dreien (26) encontró que el 50% de las infecciones en cavidad oral en los pacientes con Leucemia Aguda son causadas por Cándida. Asimismo la prevalencia de candidiasis en tracto digestivo es de 27% en pacientes con Linfoma No Hodgkin, 15% con Leucemia Aguda y 11% en pacientes con Enfermedad de Hodgkin (27). Aunque la candidiasis puede presentarse invadiendo prácticamente cualquier segmento del tracto digestivo, el sitio más frecuentemente afectado, además de la cavidad oral, es el esófago (23). Incluso, en una revisión de 370 esofagoscopías realizadas a pacientes sin algún tipo de cáncer, se encontraron 27 casos de candidiasis esofágica, de las cuales únicamente en 14 se presentaron manifestaciones clínicas atribuibles a esofagitis (28).

La candidiasis sistémica constituye un gran problema en los pa-
cientes con cáncer, Bodey (23) encontró una frecuencia del 20% de
candidiasis sistémica en pacientes con cáncer no hematológico y -
De Gregorio y cols. (17) reportaron un 27% de infección invasiva
por hongos en pacientes con Leucemia Aguda, de los cuales el 80%-
correspondieron a candidiasis ya sea como germen único o en combi-
nación con otros hongos. Se considera que cuando el tubo digestivo
es el sitio de origen de la candidiasis, los órganos predomina-
mente involucrados son el hígado, bazo y pulmones y cuando el si-
tío de origen es un cateter, los órganos involucrados incluyen ri-
ñón, corazón y pulmones, aunque cualquier órgano puede estar afec-
tado cuando la candidiasis es diseminada (23,26).

Al igual que la candidiasis, la aspergilosis es una infección-
micótica que se adquiere habitualmente en forma intrahospitalaria,
sin embargo, difiere en su presentación considerablemente. Las es-
pecies de Aspergillus son primordialmente patógenos respiratorios,
por lo que la mayoría de las infecciones se localizan en senos pa-
ranasales y pulmones como inicio de la enfermedad, con manifesta-
ciones clínicas o radiológicas de la infección, aunque estas son-
inespecíficas. En cerca del 30% de los casos la infección se dise-

mina al resto del organismo (22,26). De Gregorio y cols. (17) reportan que de 27 pacientes con infección micótica y Leucemia Aguda, 14 presentaron aspergilosis, la mayoría de ellos con manifestaciones clínicas o radiológicas de infección.

Otro tipo de micosis que se presenta en este grupo de pacientes es la criptococosis, que además de ser menos frecuente que las anteriores, difiere de ellas en que su adquisición ocurre habitualmente en forma extrahospitalaria. Se reporta que cerca del 30% de los casos ocurren en pacientes con Linfoma No Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin, en esta última, el 25% de las infecciones por hongos, son debidas a este germen. Aunque la forma de presentación es principalmente con ataque al sistema nervioso central, pueden llegar a desarrollarse formas diseminadas (26).

En cuanto al diagnóstico de infecciones micóticas, el problema se torna particularmente difícil en los pacientes con neoplasias hematológicas, debido a la pobre respuesta inflamatoria con que cursan estos enfermos, de tal manera que estas infecciones se presentan habitualmente como fiebre de origen oscuro, sobre todo en pacientes con candidiasis (17,22,26).

Las series más optimistas reportan que únicamente en el 50% de

Los casos se establece el diagnóstico de infección por hongos antes de la muerte (22). El problema se acrecienta si consideramos que hasta el 50% de los pacientes que cursan con infecciones por hongos, presentan asociadas infecciones bacterianas (22,24), lo que condiciona que al estudiar un cuadro de fiebre de origen oscuro en un paciente de este tipo, se diagnostique únicamente la infección bacteriana y se retrase por consiguiente el tratamiento específico para la infección micótica (22,26).

Estas dificultades diagnósticas han llevado al acuerdo casi -- unánime, de que los pacientes con fiebre y neutropenia en quienes no se halla establecido la etiología de algún proceso infeccioso, deberán ser tratados en forma empírica con antibióticos de amplio espectro, habitualmente asociando un betalactámico y un aminoglucósido con una penicilina antipseudomona. Si a pesar de estas medidas la fiebre persiste en un período mayor de 7 días y después de una adecuada combinación de antibacterianos, se ha enfatizado que el tratamiento antimicótico a base de anfotericina B se debe iniciar una vez que al paciente se le han tomado cultivos nuevamente (1,17,22,24,26).

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los protocolos de autopsia de los pacientes fallecidos en la Unidad de Hematología del Hospital General de México, S.S., con diagnóstico de neoplasia hematológica, en el periodo comprendido entre enero de 1982 a septiembre de 1987 y se seleccionaron aquellos en quienes se estableció el diagnóstico de infección por hongos.

A estos pacientes se les identificó: edad, sexo, diagnóstico hematológico, tratamiento antineoplásico en los 10 días previos al fallecimiento, tratamiento antibacteriano en los 10 días previos al fallecimiento, tipo de germen causal de la infección por hongo, órganos involucrados por la infección por hongo, cuenta de neutrófilos al momento de la muerte, manifestaciones clínicas al momento de la muerte, procedimientos diagnósticos realizados para elucidar la naturaleza de la infección y tratamiento antimicótico recibidos antes de la muerte.

Asimismo, se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas en el periodo comprendido entre enero de 1985 y septiembre de 1987, se seleccionaron aquellos pacientes en quienes se realizó el diagnóstico de in-

fección por hongos en algún momento del transcurso de su enfermedad determinándose en este grupo: edad, sexo, diagnóstico hematológico, antineoplásico recibido en los 10 días previos al diagnóstico de la infección por hongos, tratamiento antibacteriano recibido en los 10 días previos al diagnóstico de infección por hongo, tipo de germen causal de la infección por hongos, manifestaciones clínicas de ésta, órganos involucrados por la infección, cuenta de neutrófilos al momento de la infección, procedimientos diagnósticos realizados para determinar la presencia de infección, tratamiento antimicótico administrado, evolución de la infección por hongos, cuenta de neutrófilos al momento de la resolución de la infección en su caso, tiempo en que se presentó la resolución de la infección por hongos después de iniciado el tratamiento antimicótico, complicaciones asociadas con el tratamiento antimicótico. En los pacientes que recibieron ketoconazol se buscaron intencionalmente alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. En quienes recibieron anfotericina B se registraron las cifras de sodio, potasio y creatinina sérica, así como depuración de creatinina antes, durante y después del tratamiento con el fármaco.

Los cultivos para hongos fueron realizados durante el año de -

1985 en el Laboratorio Central del Hospital General de México, S.S. Durante los años 1986 y 1987, tanto la observación directa como los cultivos, se efectuaron en el Laboratorio de Micología de la Unidad de Dermatología del mismo hospital.

El diagnóstico en autopsias se basó en la observación directa del germen en los cortes histológicos.

Se consideró invasión del tubo digestivo cuando el hongo se encontró en cualquier sitio del tracto intestinal excluyendo la cavidad oral, y sistémica cuando el germen se encontró en algún sitio extraintestinal.

La cuenta de neutrófilos se obtuvo considerando la cuenta total de leucocitos por milímetro cúbico y obteniendo el porcentaje de formas en banda y segmentados de los neutrófilos.

Se consideró neutropenia leve cuando la cuenta de neutrófilos totales fue inferior a $1500/\text{mm}^3$ pero superior a $1000/\text{mm}^3$; moderada con cuenta de neutrófilos totales menores de $1000/\text{mm}^3$ y mayores de $500/\text{mm}^3$; y severa con cuenta de neutrófilos totales menores de $500/\text{mm}^3$.

RESULTADOS.

Se revisaron 153 protocolos de autopsia de pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas fallecidos en la Unidad de Hematología del Hospital General de México, S.S. Se seleccionaron 9 casos en quienes se encontró infección por hongos, que corresponde a una frecuencia relativa de 5.8%; 5 casos correspondieron al sexo masculino y 4 al sexo femenino, la edad promedio fue de 36 años con un rango de 17 a 73 años y la mediana de edad fue de 32 años (cuadro No. 1).

El 56% de los pacientes presentaron algún tipo de linfoma, el 45% (4/9) tuvo Linfoma No Hodgkin y 11% (1/9) Enfermedad de Hodgkin. 45% (4/9) de los casos presentaron Leucemias Agudas, dos con variedad No Linfoblástica y dos con Linfoblástica (cuadro No. 2).

En el 89% (8/9) de los casos las infecciones fueron debidas a hongos oportunistas y un caso se presentó con histoplasmosis generalizada. De los casos con infecciones por hongos oportunistas -- 75% (6/8) de los casos fueron debidas a candidiasis, 12% (1/8) a ficomicosis y 12% (1/8) a aspergilosis (cuadro No. 3).

El 89% (8/9) de los casos tuvieron al momento de la muerte me-

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS

REVISION DE CASOS DE AUTOPSIA 1982 - 1987.

NEOPLASIA	EDAD	SEXO	NEUTROFILOS/mm ³	TIPO DE MICOSIS	SITIO
Leucemia Aguda Mieloblástica	42	Masc	100	Candidiasis	Esófago
Leucemia Aguda Mieloblástica	20	Fem	300	Ficomicosis	Pulmón
Linfoma No Hodgkin	33	Masc	300	Candidiasis	Duodéno, estómago.
Linfoma No Hodgkin	32	Masc	400	Candidiasis	Boca, esófago pulmón
Leucemia Aguda Linfoblástica	17	Fem	400	Candidiasis	Esófago, estó mago, hígado
Linfoma No Hodgkin	73	Fem	450	Candidiasis	Esófago, cón
Linfoma No Hodgkin	62	Masc	800	Candidiasis	Bazo, riñón, hígado
Leucemia Aguda Linfoblástica	28	Masc	800	Aspergilosis	Pulmón
Enfermedad de Hodgkin	23	Fem	8000	Histoplasmosis	Hígado, pulmón, riñón, peritoneo

CUADRO No. 1.- PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS E INFECCION MICOTICA.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.
INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.
REVISION DE CASOS DE ATOPSIA 1982 - 1987.

NEOPLASIA	n/N	%
Linfoma No Hodgkin	4/9	45
Enfermedad de Hodgkin	1/9	11
Leucemia Aguda Mieloblástica	2/9	22
Leucemia Aguda Linfoblástica	2/9	22
Total:	9/9	100

CUADRO No. 2.- TIPO DE NEOPLASIA HEMATOLOGICA EN PACIENTES
CON INFECCION POR HONGOS.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCHEMATOLOGICOS.
REVISION DE CASOS DE AUTOPSIA 1982 - 1987.

TIPO DE INFECCION	n/N	%	ORGANO INVOLUCRADO	n/n	%
Candidiasis	6/9	67	Tracto digestivo	5/6	83
			Hígado	2/6	33
			Riñón	1/6	17
			Bazo	1/6	17
			Pulmón	1/6	17
Ficomicosis	1/9	11	Pulmón	1/1	100
Aspergilosis	1/9	11	Pulmón	1/1	100
Histoplasmosis	1/9	11	Hígado, pulmón, riñón peritoneo	1/1	100

CUADRO No. 3.- ORGANOS INVOLUCRADOS POR INFECCION MICOTICA EN
 PACIENTES ONCHEMATOLOGICOS.

nos de 1000 neutrófilos totales/mm³ en sangre periférica, de éstos el 75% tuvieron cuentas inferiores a 500/mm³ (cuadro No. 4).

En los pacientes con diagnóstico de candidiasis, 66% (4/6) tenían diagnóstico hematológico de Linfoma No Hodgkin y 34% (2/6) de Leucemia Aguda (cuadro No. 5). De estos mismos casos el 50% correspondieron a invasión del tubo digestivo y el otro 50% a formas sistémicas de la infección. El sitio más frecuentemente afectado fue el esófago (cuadro No. 6). En todos la cuenta de neutrófilos fue menor a 1000/mm³ y en 5 de ellos (83%) menor a 500/mm³ (cuadro No. 7).

En el cuadro No. 8 se presentan el resto de los casos con otras etiologías de infecciones por hongos y los diagnósticos hematológicos.

Todos los pacientes recibieron en los 10 días previos a la muerte algún tratamiento antineoplásico, 3/9 recibieron ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona (CHOP) para tratamiento de Linfoma No Hodgkin, un paciente con el mismo diagnóstico recibió ciclofosfamida, vincristina, metotrexate, leucovorin, adriamicina, bleomicina, prednisona (COMLABP) un paciente ciclofosfamida, vincristina, procarbacin, prednisona (GOPP) para tra

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS
REVISION DE CASOS DE AUTOPSIA 1982 - 1987.

NEUTROFILOS/ mm^3	n/N	%
Menos de 500	6/9	67
Más de 500 menos de 1000	2/9	22
Más de 1000	1/9	11
Total:	9/9	100

CUADRO No. 4.- CUENTA DE NEUTROFILOS EN PA
CIENTES CON INFECCION MICOTICA.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS

REVISION DE CASOS DE AUTOPSIA 1982 - 1987.

CANDIDIASIS

NEOPLASIA	INVASIVA n/n	SISTEMICA n/n
Linfoma No Hodgkin	2/6 (33%)	2/6 (33%)
Leucemia Aguda Mielo_ blástica	1/6 (17%)	
Leucemia Aguda Linfo_ blástica		1/6 (17%)

CUADRO No.5.- TIPO DE NEOPLASIA HEMATOLOGICA Y SE_
VERIDAD DE LA INFECCION POR CANDIDA.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.
INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.
REVISION DE CASOS DE AUTOPSIA 1982 - 1987.

CANDIDIASIS

ORGANO	n/n	%
Boca	1/6	16
Esófago	4/6	66
Estómago	2/6	33
Duodeno	1/6	16
Cólon	1/6	16
Extraintestinal	3/6	50

CUADRO No. 6.- PARTICIPACION ORGANICA DE INFECCION
POR CANDIDA.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

REVISION DE CASOS DE AUTOPSIA 1982 - 1987.

CANDIDIASIS

NEUTROFILOS/mm ³	INVASIVA n/n (%)	SISTEMICA n/n (%)
Menos de 500	3/6 (50%)	2/6 (33)
Más de 500 y menos de 1000		1/6 (17)

CUADRO No. 7.- CUENTA DE NEUTROFILOS Y SEVERIDAD DE LA INFECCION POR CANDIDA.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.
INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.
REVISION DE CASOS DE AUTOPSIA 1982 - 1987.
 OTRAS INFECCIONES POR HONGOS.

NEOPLASIA	FICOMICOSIS	ASPERGILOSIS	HISTOPLASMOSIS
Leucemia Aguda Mieloblástica	1/3 (33%)		
Enfermedad de Hodykin			1/3 (33%)
Leucemia Aguda Linfoblástica		1/3 (33%)	

CUADRO No. 8.- TIPO DE NEOPLASIA HEMATOLOGICA EN PACIENTES CON
 INFECCIONES POR HONGOS DIFERENTES DE CANDIDA.

tamiento de Enfermedad de Hodgkin, 2/9 pacientes recibieron adriamicina, purinetol y alexán para tratamiento de Leucemia No Linfoblástica y 2/9 pacientes recibieron vincristina, adriamicina y -- prednisona para tratamiento de Leucemia Linfoblástica. Todos los pacientes recibieron tratamiento con algún aminoglucósido (amikacina o gentamicina) y algún betalactámico (ampicilina, dicloxacilina carbenicilina o cefalosporina). Ningún caso recibió tratamiento con fármacos antimicóticos.

Todos los pacientes presentaron fiebre durante la fase final de su enfermedad y el 40% de ellos murieron con datos clínicos de choque séptico. El 78% (7/9) de los pacientes fallecieron por causas relacionadas directamente con la infección por hongos (cuadro No. 9).

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

REVISION DE CASOS DE AUTOPSIA 1982 - 1987.

No. PACIENTE	MICOSIS	MANIFESTACIONES CLINICAS
1	Candidiasis	Fiebre, choque séptico.
2	Candidiasis	Fiebre, S.T.D.A.
3	Candidiasis	Fiebre, choque séptico, abdomen agudo.
4	Candidiasis	Fiebre, choque séptico.
5	Histoplasmosis	Fiebre, caquexia, Sx hiper__ tensión porta.
6	Candidiasis	Fiebre, hemorragia de S.N.C.
7	Ficomicosis	Fiebre, tos, hemoptisis masiva Rx
8	Aspergilosis	Fiebre, tos.
9	Candidiasis	Fiebre, choque séptico.

CUADRO No. 9.- MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES
CON INFECCION POR HONGOS.

De la revisión de expedientes clínicos, se encontraron 11 casos de infección por hongos (exclusivamente candidiasis) en 147 pacientes, lo cual corresponde a una frecuencia relativa de 7.4%, 36% (4/11) de los pacientes fueron del sexo femenino y 64% (7/11) del sexo masculino, la edad promedio fue de 38 años con rango de 19 a 62 años y la mediana de la edad fue de 40 años -- (cuadro No. 10).

El 64% (7/11) de los casos tuvieron diagnóstico hematológico de Linfoma No Hodgkin, 18% (2/11) Enfermedad de Hodgkin 9% (1/11) Leucemia No Linfoblástica y 9% (1/11) Mieloma Múltiple - (cuadro No. 11).

En cuanto a los órganos involucrados por la infección por Cándida, el sitio más frecuentemente involucrado fue la cavidad oral en el 82% (9/11) de los casos. 36% (4/11) de los pacientes tuvieron invasión a tracto digestivo o invasión sistémica por el hongo y de éstos el 50% (2/4) correspondieron a candidiasis sistémica (cuadros Nos. 12 y 13).

En el 73% (8/11) de los pacientes la cuenta de neutrófilos totales en sangre periférica fue de menos de $1000/\text{mm}^3$ y de éstos, 50% (4/8) la cuenta total de neutrófilos fue inferior a --

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

No. PACIENTE	NEOPLASIA	EDAD SEXO	NEUTROFILOS/mm ³	INFECCION	ORGANOS INVOLUC.
1	Linfoma No Hodgkin	58 Fem	180	Candidiasis	Boca
2	Leucemia Aguda Mieloblástica	32 Fem	300	Candidiasis	Boca, esófago
3	Linfoma No Hodgkin	32 Fem	480	Candidiasis	Boca
4	Linfoma No Hodgkin	53 Masc	500	Candidiasis	Boca, esófago
5	Linfoma No Hodgkin	54 Masc	520	Candidiasis	Esófago, pulmón
6	Mieloma Múltiple	59 Masc	552	Candidiasis	Pulmón
7	Linfoma No Hodgkin	19 Masc	600	Candidiasis	Boca
8	Linfoma No Hodgkin	62 Fem	930	Candidiasis	Boca
9	Linfoma No Hodgkin	40 Masc	1200	Candidiasis	Boca
10	Enfermedad de Hodgkin	40 Masc	2400	Candidiasis	Boca
11	Enfermedad de Hodgkin	20 Masc	4400	Candidiasis	Boca.

CUADRO No. 10.- CASOS DE CANDIDIASIS EN PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLOGICA.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

NEOPLASIA	n/N	%
Linfoma No Hodgkin	7/11	64
Enfermedad de Hodgkin	2/11	18
Leucemia Aguda Mieloblástica	1/11	9
Mieloma Múltiple	1/11	9
Total:	11/11	100

CUADRO No. 11.- TIPO DE NEOPLASIA HEMATOLOGICA EN
PACIENTES CON CANDIDIASIS.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.
REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

SITIO	n/n	%
Roca	9/11	82
Esófago	3/11	27
Pulmón	2/11	18
Vagina	1/11	9

CUADRO No. 12.- PARTICIPACION ORGANICA EN CANDIDIASIS.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

SITIO	n/N	%
Boca	7/11	64
Boca-esófago	2/11	18
T.D. extraintestinal	1/11	9
Extraintestinal	1/11	9
Total:	11/11	100

CUADRO No.13.- PARTICIPACION ORGANICA EN CANDIDIASIS.

500/mm³ (cuadro No. 14).

82% (9/11) de los pacientes recibían algún tipo de quimioterapia al momento de la infección por hongo, de los 7 casos con diagnóstico hematológico de Linfoma No Hodgkin 43% (3/7) de ellos recibieron tratamiento con poliquimioterapia consistente en metotrexate, alexán, leucovorin, ciclofosfamida, adriamicina, oncovin, -prednisona y bleomicina (MALCHOP-B), 29% (2/7) recibieron tratamiento con ciclofosfamida, oncovin, metotrexate, leucovorin, alexán, bleomicina y prednisona (COMLA-BP) 14% (1/7) recibió ciclofosfamida, oncovin y prednisona (COP) y el 14% (1/7) restante recibió metotrexate, oncovin, clorambucil y prednisona. Los dos pacientes con diagnóstico hematológico de Enfermedad de Hodgkin no se encontraban recibiendo algún tipo de quimioterapia. El paciente con diagnóstico de Leucemia No Linfoblástica recibió alexán, -purinetol y adriamicina (APA) y el paciente con Mieloma Múltiple recibió ciclofosfamida, oncovin y prednisona (COP).

45% (5/11) de los casos recibieron tratamiento antibacteriano con combinación de antibióticos, a los 5 pacientes se les administró amikacina en combinación con ampicilina, cefalosporina, dicloxacilina o carbenicilina. 27% (3/11) recibieron monoterapia profi

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

NEUTROFILOS/mm ³	n/n	%
Menos de 500	4/11	36
Más de 500 menos de 1000	4/11	36
Más de 1000	3/11	28
Total:	11/11	100

CUADRO No. 14.- CUENTA INICIAL DE NEUTROFILOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS CON-CANDIDIASIS.

láctica con bactrim y 27% (3/11) no se encontraban recibiendo al_
gún tipo de antibioticoterapia. El 73% (8/11) de los pacientes re_
cibían al mismo tiempo tratamiento con antibacterianos y quimio_
terapia (Figura No. 1).

En cuanto a la asociación de tratamiento con quimioterapia e -
infecciones micóticas, se observó que los pacientes que se encon_
traban recibiendo tratamiento quimioterápico presentaron mayor --
frecuencia de infección por Cándida y en estos mismos pacientes -
se presentó una mayor frecuencia de formas invasivas a tracto di_
gestivo y formas sistémicas de la infección por el hongo en compa_
ración con aquellos pacientes que no se encontraban recibiendo --
tratamiento con quimioterapia, 82% vs 18% y 36% vs 0% respectiva_
mente (Figura No. 2).

La asociación de neutropenia menor de $1000/\text{mm}^3$ y tratamiento -
con quimioterapia se presentó en el 78% (8/11) de los casos. Un -
paciente con Linfoma No Hodgkin que recibía tratamiento con poli_
quimioterapia y que presentó candidiasis en cavidad oral tuvo - -
una cuenta total de neutrófilos de $1200/\text{mm}^3$, los otros dos pacien_
tes que cursaron sin neutropenia no recibían tratamiento antineo_
plásico (cuadro No. 15).

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS. REVISIÓN DE EXPEDIENTES CLÍNICOS: 1985-1987.

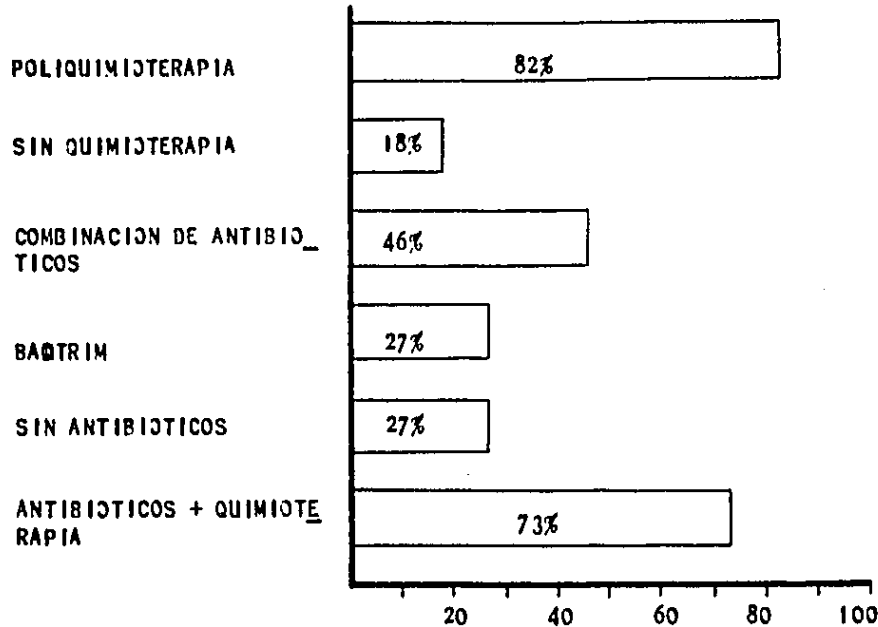


FIGURA No. 1.-Tipo de tratamiento al momento del diagnóstico de candidiasis.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS
REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

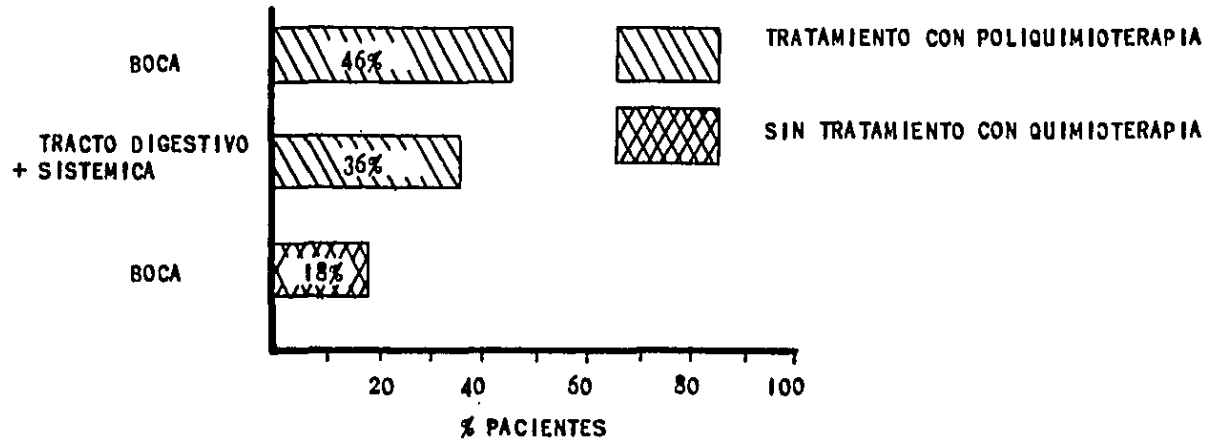


FIGURA No. 2.- Tratamiento con quimioterapia y severidad de la infección por Cándida.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.
INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.
REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

NEUTROFILOS	CON QUIMIOTERAPIA	SIN QUIMIOTERAPIA
Menos de 500	4/11 (36%)	
Más de 500 menos de 1000	4/11 (36%)	
Más de 1000	1/11 (9%)	2/11 (18%)

**CUADRO No. 15.- NEUTROPENIA Y TRATAMIENTO CON QUIMIO-
 TERAPIA EN PACIENTES CON DANDIDIASIS.**

De los 4 pacientes con invasión sistémica o invasión a tracto digestivo por Cándida, todos tuvieron neutropenia por abajo de $1000/\text{mm}^3$, de éstos el 50% (2/4) presentó cuentas menores a $500/\text{mm}^3$ (cuadro No. 16 y 19).

Los 7 casos con candidiasis oral fueron tratados con colutorios de agua bicarbonatada y nistatina local 100 000UI. cada 4 horas y en 3 de ellos se agregó manejo con ketoconazol, todos estos pacientes resolvieron el cuadro infeccioso en un promedio de 7 días con un rango de 5 a 10 días.

Los pacientes con candidiasis con invasión sistémica o invasión al tracto digestivo fueron tratados con anfotericina B en dosis iniciales de 0.1 mg/kg/día en infusión de 8 horas en solución glucosada duplicándose la dosis cada 24 horas hasta alcanzar dosis de 0.8 mg/kg/día sin exceder una dosis total de 2 gr. Los 4 pacientes (100%) resolvieron la infección por Cándida en un promedio de 16 días con un rango de 12 a 20 días. Uno de los pacientes falleció 12 días después de iniciado el tratamiento con anfotericina B para tratar un cuadro de candidiasis esofágica, en la autopsia no se encontró invasión por Cándida en algún sitio, la causa de muerte se consideró ser mediasnitis por ana-

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

NEOPLASIA	EDAD	SEXO	NEUTROFILOS	SITIO
Linfoma No Hodgkin	54	Masc	300	Boca, esófago, pulmón
Linfoma No Hodgkin	53	Masc	500	Boca, esófago.
Mieloma Múltiple	59	Masc	552	Pulmón.
Leucemia Aguda Mieloblástica	32	Fem	560	Esófago.

CUADRO No. 16.- PACIENTES CON DANDIDIASIS SISTEMICA O CON INVASION
A TRACTO DIGESTIVO TRATADOS CON ANFOTERICINA B.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

NEOPLASIA	n/N	%
Linfoma No Hodgkin	2/4	50
Leucemia Aguda Mieloblástica	1/4	25
Mieloma Múltiple	1/4	25
Total:	4/4	100

CUADRO No. 17.- TIPO DE NEOPLASIA HEMATOLOGICA EN--
PACIENTES CON CANDIDIASIS SISTEMICA
O CON INVASION A TRACTO DIGESTIVO.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

SITIO	n/N	%
Boca	2/4	50
Esófago	3/4	75
Pulmón	2/4	50

CUADRO No. 18.- ORGANOS INVOLUCRADOS EN PACIENTES CON CANDIDIASIS SISTEMICA O CON INVASION A TRACTO DIGESTIVO.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.
INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

NEUTROFILOS	n/N	%
Menos de 500	2/4	50
Más de 500 menos de 1000	2/4	50
Más de 1000	0/4	0
Total :	4/4	100

CUADRO No.19.- CUENTA INICIAL DE NEUTROFILOS EN
PACIENTES CON CANDIDIASIS SISTE-
MICA O CON INVASION A TRACTO DI-
GESTIVO.

erobios.

El diagnóstico de candidiasis esofágica se realizó mediante fibroscopia con toma de biopsia y muestras para cultivo y observación directa, el procedimiento se efectuó por el Servicio de Gastroenterología en la Sección de Esofagoscopia. El diagnóstico de candidiasis se realizó también mediante fibroscopia bronquial la cual se efectuó por el Servicio de Neumología en la Sección de Broncoscopia. La observación de las muestras obtenidas y los cultivos para hongos se realizaron en el Servicio de Micología de la Unidad de Dermatología de nuestro hospital.

De los 10 pacientes que presentaron resolución de la infección por Cándida y que continuaron vivos, al momento de la resolución de la candidiasis todos tuvieron cuentas de neutrófilos mayores de $1000/\text{mm}^3$ (100%) y el 70% (7/10) tuvieron cuentas superiores a $1500/\text{mm}^3$. De estos mismo 10 casos, 70% (7/10) tenían cuentas de neutrófilos menores de $1000/\text{mm}^3$ al momento del diagnóstico y el 100% (7/7) de ellos la cuenta de neutrófilos alcanzó cifras superiores a $1000/\text{mm}^3$ al momento de la resolución de la candidiasis, el 71% (5/7) de estos 7 casos tuvieron cuentas de neutrófilos superiores a $1500/\text{mm}^3$. El 30% (3/10) restantes de los pacientes que

resolvieron la infección por Cándida presentaron cuenta de neutrófilos superior a $1000/\text{mm}^3$ al momento del diagnóstico de la candidiasis y continuaron así cuando ésta se resolvió (cuadro No. 20).

En cuanto a las complicaciones debidas al tratamiento antimicótico, no se registró ninguna en el grupo tratado con nistatina (7 casos), ni aún en los 3 casos en quienes se agregó el ketoconazol para tratamiento de candidiasis en cavidad oral.

De los 4 pacientes tratados con anfotericina B dos presentaron alteraciones hidroelectrolíticas en la primera semana de tratamiento (50%), uno de ellos presentó hiponatremia e hipocalcemia y el otro hipocalcemia importante que obligó a suspender la administración de anfotericina B transitoriamente (Figuras 3 y 4). Dos pacientes (50%) elevaron las cifras de creatinina sérica, uno a 2.6 mg% y el otro a 3.2 mg% y disminuyeron la función renal al 40%, en estos pacientes se administró la anfotericina B cada tercer día con lo cual las cifras de creatinina disminuyeron a valores normales en uno y en el otro se mantuvieron alrededor de los 2 mg%. Este último paciente permaneció con cifras de creatinina sérica elevadas aún después de haber suspendido el fármaco antimicótico una vez resuelta la infección (Figuras 5 y 6). En ambos pacientes -

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS

REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

NEUTROFILOS	n/N	%
Más de 500 menos de 1000	0/10	0
Más de 1000 menos de 1500	3/10	30
Más de 1500	7/10	70
Total:	10/10	100

CUADRO No. 20.- CUENTA FINAL DE NEUTROFILOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS AL MOMENTO DE LA RESOLUCION DE LA CANDIDIASIS.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.
INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS
REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS: 1985-1987.

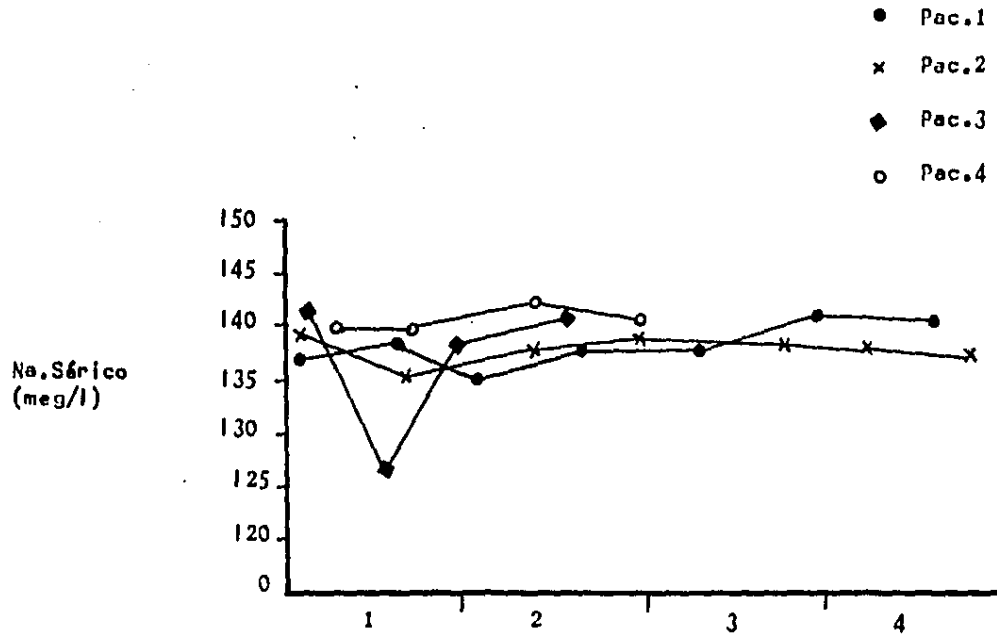


FIGURA No. 3.- Sodio Sérico en pacientes tratados con Anfotericina B.

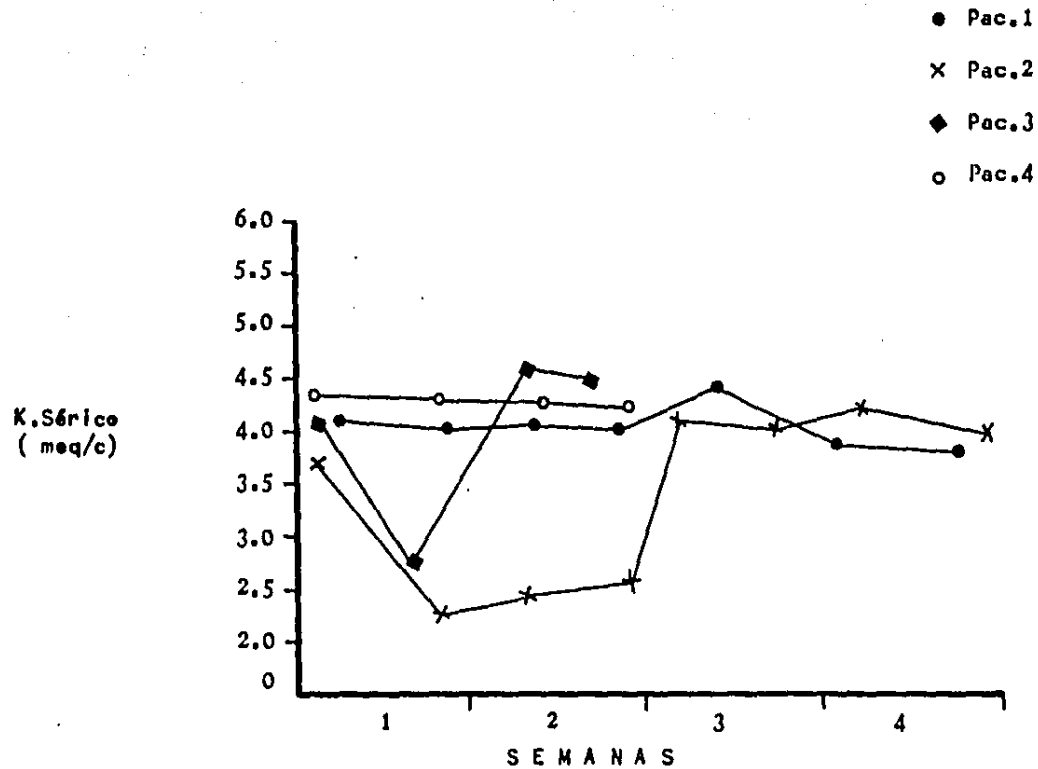


FIGURA No. 4.- Potasio sérico en pacientes tratados con Anfotericina B.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.
INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS
REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

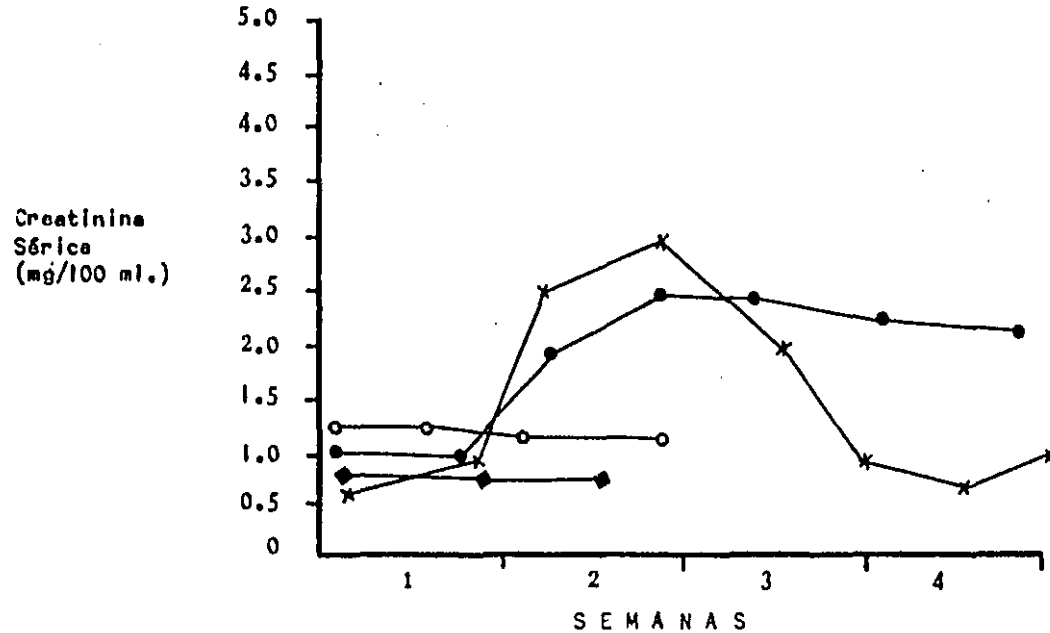


FIGURA No. 5.- Creatinina sérica en pacientes tratados con Anfotericina B.

ANFOTERICINA B

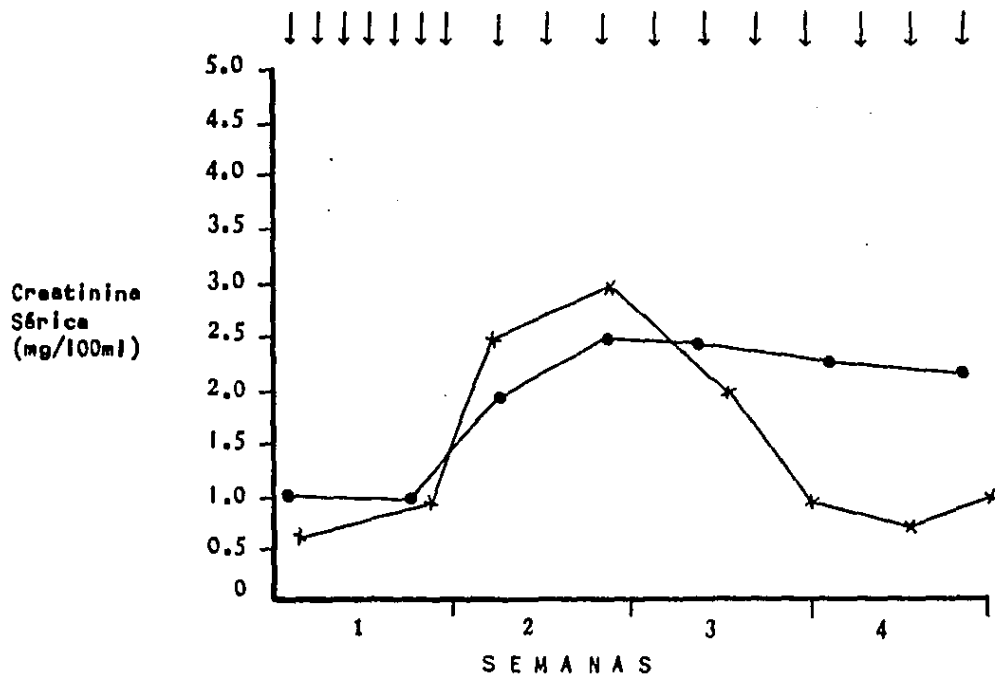


FIGURA No. 6.- Evolución de creatinina sérica en dos pacientes con elevación de ésta por tratamiento con Anfotericina B.

la depuración de creatinina permaneció disminuida, aunque el paciente en quien la cifra de creatinina se normalizó el funcionamiento renal se elevó al 50% (Figuras 7 y 8).

En cuanto a las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes con candidiasis, se encontró que todos los pacientes con candidiasis invasiva a tracto digestivo o sistémica presentaron fiebre y alguna otra manifestación de la enfermedad, excepto un paciente con Mieloma Múltiple y candidiasis pulmonar quien no presentó sintomatología alguna estableciéndose el diagnóstico mediante fibroscopia después que una radiografía de tórax de control mostró una imagen radio-opaca en el pulmón izquierdo (cuadro No. 21).

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO,S.S.
INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.
REVISIÓN DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

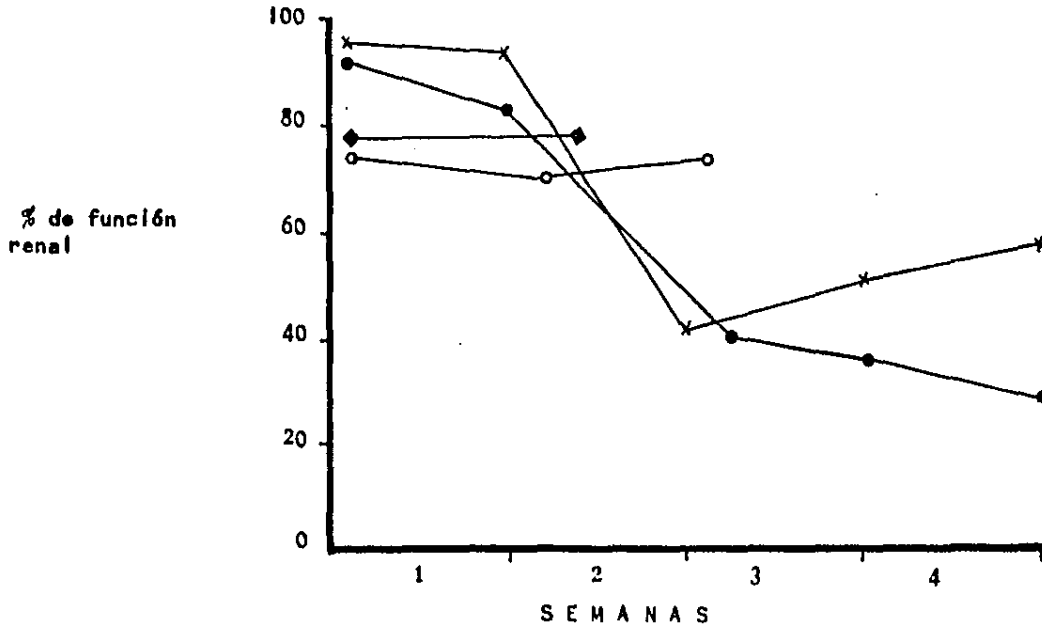


FIGURA 7.- Función renal en pacientes tratados con Onfotericina B.

ANFOTERICINA B.

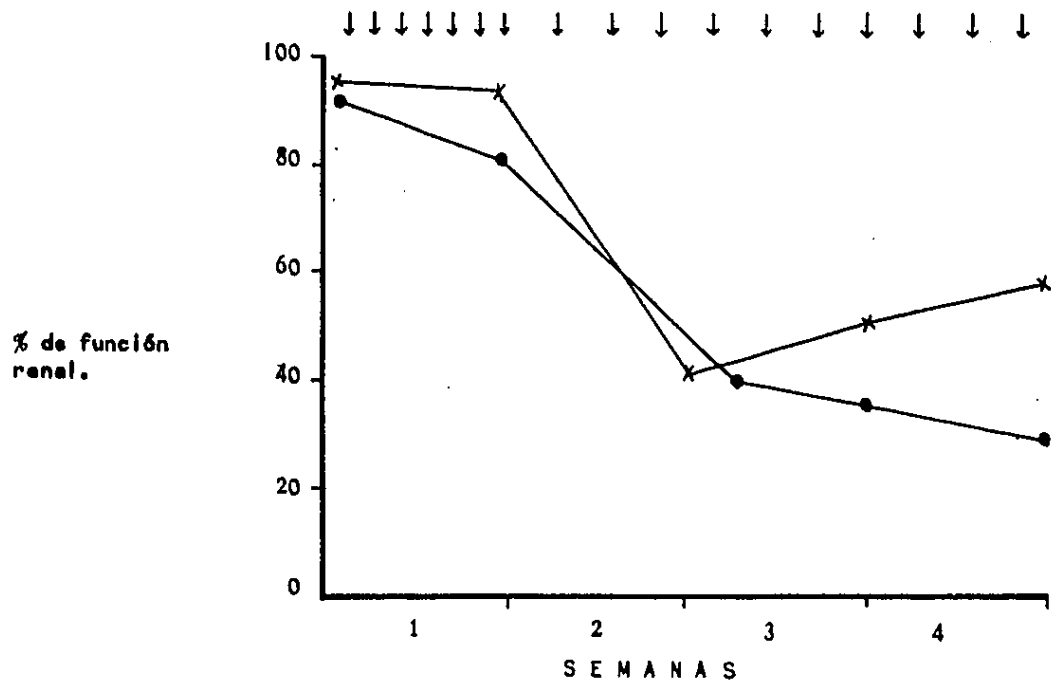


FIGURA No. 8.- Evolución del funcionamiento renal en dos pacientes con disminución de éste por tratamiento con Anfotericina B.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.
 INFECCIONES POR HONGOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.
 REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS 1985-1987.

No. PACIENTE	SITIO	MANIFESTACIONES CLINICAS
1	Boca	Odinofagia y placas blanquecinas
2	"	" " "
3	"	" " "
4	"	" " "
5	"	" " "
6	"	" " "
7	"	" " "
8	"	" " "
9	" "	" " "
10	"	" " "
11	"	" " "
2	Esófago	Ofino-disfagia retroesternal, fiebre.
4	"	" " "
5	"	" " "
1	Vagina	Leucorrea, ardor vaginal, placas blanquecinas.
5	Pulmón	Tos, expectoración blanquecina, fiebre, Rx infiltrado intersticial difuso.
6	Pulmón	Asintomático, Rx. Condensación basal izquierda.

CUADRO No. 21.- MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES CON CANDIDIASIS.

DISCUSION.

En este estudio, se encontró una frecuencia de infecciones por hongos de 5.8% (9/153) en la revisión de casos de autopsia y del 7.4% (11/147) en la revisión de expedientes clínicos. Esto no concuerda con lo reportado en la literatura donde se encuentra, en casos de autopsia de pacientes oncohematológicos una frecuencia que varía entre el 15% y el 30% (22,23,26). Bodey y cols. (23) reportan que la etiología micótica es responsable de infecciones fatales en el 21% de pacientes con Leucemia Aguda, en el 13% de los pacientes con Linfomas y solamente en el 6% de pacientes con tumores sólidos.

Las infecciones por hongos del género Cándida constituyen las más importantes en pacientes con neoplasias hematológicas y cáncer en general. Nosotros encontramos que el 67% de las infecciones por hongos oportunistas fueron debidas a Cándida sp. cuando el diagnóstico se realizó postmortem y el 100% cuando el diagnóstico se hizo en vida del paciente, esto concuerda con lo reportado en que la candidiasis es la infección por hongos más frecuente en estos pacientes (22,23). Bodey y cols. (26) reportan que la --

candidiasis sistémica ocurre en el 10% de los pacientes con Leucemia Aguda, 1% de los pacientes con Linfomas y 0.5% de los pacientes con tumores sólidos. A diferencia de esto, en nuestra revisión de casos de autopsia encontramos una mayor frecuencia en pacientes con linfoma, ya que el 66% de los pacientes con candidiasis sistémica o con invasión tracto digestivo tuvieron este diagnóstico - mientras que el resto de los casos correspondieron a pacientes con Leucemia Aguda. 5/6 casos (83%) fallecieron por causas relacionadas directamente con la infección por Cándida. Únicamente un paciente que presentó candidiasis en el estudio postmortem, tuvo infección en cavidad oral, lo que probablemente esté relacionado con el hecho de que a todos nuestros pacientes se les administra profilácticamente en forma tópica colutorios con agua bicarbonatada y nistatina en solución o tabletas masticables sin que esta última sea deglutida posteriormente, situación que nosotros correlacionamos con una mayor frecuencia de lesión esofágica por Cándida. Los hallazgos de autopsia contrastan con lo encontrado en la revisión de expedientes clínicos en donde se encontró la cavidad oral como el sitio principal de participación de la infección por Cándida (82% de los casos). Bodey y cols. (23) reporta que el 15% de los-

pacientes con Leucemia Aguda cursan con candidiasis oral, mientras que en los pacientes con tumores sólidos se presenta únicamente en el 7% de los casos.

Igualmente Dreizen (29) informa que el 50% de las infecciones de cavidad oral en pacientes con Leucemia Aguda y el 70% en pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia son debidas a -- Cándida.

De los pacientes en quienes se realizó en vida el diagnóstico de candidiasis, el 36% presentó candidiasis sistémica o con invasión a tracto digestivo, el 50% (2/4) de éstos tuvieron candidiasis sistémica de los cuales, en ningún caso los hemocultivos realizados fueron positivos para el hongo. Lo mismo sucedió con los pacientes de los casos de autopsia. El diagnóstico de candidiasis sistémica se torna particularmente difícil ya que no existen datos clínicos específicos de ella. En estos pacientes se han descrito 3 formas generales de presentación: 1) Un grupo de pacientes se presenta con inicio súbito, fiebre, taquicardia, taquípnea y en ocasiones hipotensión, lo que hace al cuadro indistinguible de una infección bacteriana aguda; 2) Otro grupo se presenta con inicio insidioso, con fiebre y ausencia de otra sintomatología a excepción de malestar -

durante los periodos febriles; 3) Por último algunos pacientes presentan deterioro progresivo de sus condiciones generales y pérdida de peso sin presentar fiebre ni algún otro dato de infección, lo que hace difícil la diferenciación con progresión de la enfermedad maligna subyacente (22).

Los hemocultivos para Cándida son reportados habitualmente como negativos. En dos estudios de casos de autopsia de pacientes con Leucemia Aguda en quienes se documentó infección sistémica por Cándida, los hemocultivos positivos para este hongo realizados premortem fueron solamente del 38% en uno y del 0% en otro (30,31). Sandford y cols. (32) identificaron candidiasis sistémica en 10 de 26 pacientes con candidiuria. Estas dificultades para recuperar el hongo del torrente sanguíneo se ven agravadas por el hecho de que hasta el 50% de las infecciones diseminadas por Cándida están asociadas con infecciones bacterianas, lo que conlleva a un mayor retraso en la sospecha diagnóstica de la infección por hongos (22).

Se han hecho esfuerzos para detectar en forma temprana las infecciones sistémicas por Cándida, sin embargo, éstos han tenido en general resultados desalentadores. Las pruebas para detectar anticuerpos han tenido poca sensibilidad y especificidad (33), la detección

de antígenos y metabolitos de Cándida también han sido utilizados con resultados variables (34,36). Gold y cols. (37) utilizaron -- cromatografía de gas líquido para medir concentraciones de arabinitol, un pentitol producido en grandes cantidades por las especies de Cándida responsables de infecciones invasivas (C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis) y ya que este tiene una depuración renal paralela a la creatinina, el índice arabinitol/ - creatinina elevado se ha propuesto como medida diagnóstica.

En nuestros casos, la esofagitis por Cándida fue la forma de - presentación más frecuente en los casos de autopsia y la segunda - forma de presentación más frecuente en quienes se realizó el diagnóstico en vida (66% y 27%, respectivamente). En los primeros, el diagnóstico no se sospechó antes de la muerte y no se consignaron datos de esofagitis en el expediente, sin embargo, en los pacientes con diagnóstico en vida, el dato clínico pivote fue la odinodisfagia retroesternal además de fiebre, lo que llevó a todos los pacientes a endoscopia esofágica con toma de biopsias y muestras para cultivos y observación directa. Aunque se reportan imágenes radiológicas características de esofagitis por Cándida (38), en - nuestro Servicio preferimos realizar directamente endoscopia como

procedimiento diagnóstico inicial ante datos clínicos de problema esofágico.

Por otro lado, se encontraron 2 casos (22%) de otras infecciones por hongos oportunistas, uno con ficomicosis y uno con aspergilosis, ambas pulmonares. Las infecciones por especies de Aspergillus son las segundas en frecuencia después de candidiasis dentro de las infecciones por hongos oportunistas (26,37), Gold (37) reporta un promedio de 12 casos de aspergilosis por año seguida por mucormicosis (ficomicosis) con dos casos por año en un hospital de concentración.

En cuanto a la forma de presentación, Meyer y cols., (39) reportan que el 97% de las infecciones por Aspergillus son pulmonares y en el 25% de los casos la infección se disemina. En este mismo trabajo los autores encontraron que la frecuencia de aspergilosis es 7 veces mayor en pacientes con Leucemia Aguda que en los pacientes con Enfermedad de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin. Aspergillus fumigatus causa la mayoría de las infecciones, aunque otras especies pueden participar como A. flavus, A. niger y A. glaucus. El diagnóstico de esta infección es aún más difícil que en el caso de candidiasis, ya que son comunes tanto la colonización-

del paciente por el germen como la contaminación de los medios de cultivo en el laboratorio, lo que da en muchas ocasiones resultados falsos positivos (37). Se reporta que en menos de un tercio de los casos de aspergilosis invasiva los hemocultivos son positivos. Por otro lado, aunque la forma de presentación pulmonar es la habitual, la imagen radiológica es en general inespecífica (39, 40) sobre todo en pacientes neutropénicos. Geftter y cols. (40) -- analizaron 25 pacientes con Leucemia Aguda y aspergilosis pulmonar comprobada y encontraron cavitación en el 50% de los casos, en éstos las cavidades se desarrollaron después de establecido el diagnóstico en el 50% de los casos y después de iniciado tratamiento antimicótico específico en el 75% de los casos. En todos los casos con cavitación la neumonía mejoró al momento de la aparición de -- aquella y estuvo asociada con recuperación en la cuenta de neutrófilos, de hecho de los pacientes que se presentaron sin cavitación el 77% de los casos progresó a enfermedad difusa.

El diagnóstico de aspergilosis pulmonar se establece mediante -- fibroscopia bronquial con toma de biopsia (41), si esto no es determinante para el diagnóstico de procesos pulmonares en pacientes inmunocomprometidos existe acuerdo en que se debe realizar biopsia --

pulmonar a cielo abierto (42), sin embargo, se reportan buenos resultados con pruebas de inmunodifusión para determinar anticuerpos contra Aspergillus y búsqueda de antígenos en lavado bronquiolar, en aspergilosis sistémica y pulmonar respectivamente (43,44).

De acuerdo a lo reportado en la literatura, nosotros encontramos a la neutropenia como el principal factor predisponente para la infección por hongos (89% y 72% de la revisión de autopsias y expedientes clínicos, respectivamente). Asimismo, se corrobora que la desaparición de la neutropenia es factor significativo para la resolución de las infecciones por hongos. En nuestros pacientes, el 100% tenía más de 1000 neutrófilos totales/mm³ al momento de la resolución de la candidiasis y en el 70% de los casos la cuenta fue superior a 1500 neutrófilos totales/mm³.

En cuanto a la relación entre tratamiento antibacteriano e infección por hongos, todos los pacientes en el grupo de autopsias y el 73% de grupo de diagnóstico premortem habían recibido tratamiento con uno o más antibacterianos, ya sea en forma de profilaxis o para tratamiento de síndrome infeccioso. En este aspecto, Pizzo y cols. (45) en su clásico trabajo de pacientes con neutropenia y fiebre, encontraron que los pacientes que recibieron combinación -

de antibióticos (cefalosporina, gentamicina y carbenicilina), 6/16 casos presentaron complicaciones infecciosas, 5 de éstas fueron debidas a hongos y una a bacterias.

En otro estudio se documentó que la profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol previno satisfactoriamente las infecciones bacterianas en pacientes con Leucemia Aguda, sin embargo, en este grupo de pacientes las infecciones por hongos fueron más frecuentes que en pacientes en quienes no se administró este tipo de profilaxis (46).

En nuestros casos, los resultados con el tratamiento antimicótico fueron excelentes, todos los pacientes respondieron a cualquiera de las modalidades terapéuticas instituidas. Los pacientes con candidiasis en cavidad oral respondieron adecuadamente al tratamiento convencional con nistatina local en forma de colutorios precedidos de colutorios con agua bicarbonatada. La dosis de nistatina recomendada es de 100 000U.l. cada 4 horas (29), otros tratamientos incluyen trociscos de clotrimazol en dosis de 10 mg. 5 veces al día (23) o ketoconazol 200mg. V.O. cada 12 a 24 horas (29).

Aunque para candidiasis esofágica hay quienes recomiendan tratamiento con nistatina a dosis de 500 000U.l. a un millón de U.l. cada 4 a 6 horas en una solución de metilcelulosa (28), en los pa-

cientes inmunocomprometidos y sobre todo en aquellos que cursan con neutropenia se prefiere tratamiento sistémico con anfotericina B -- (23), que es la conducta seguida en nuestro Servicio, con resolu -- ción de la candidiasis en todos los pacientes manejados de esta ma -- nera.

Las complicaciones secundarias al tratamiento con anfotericina B fueron las esperadas: desequilibrio hidroelectrolítico y altera -- ciones en el funcionamiento renal. Estos se presentaron en 3 pacien -- tes, que sin embargo, corrigieron con tratamiento intensivo y oportuno para los problemas hidroelectrolíticos o en caso de toxicidad renal, ésta no se profundizó al espaciar la dosis del medicamento -- a cada tercer día, En el estudio realizado por Pizzo y cols (45) no se encontraron diferencias en la frecuencia de este tipo de compli -- caciones entre los pacientes tratados con medicamentos antibacteria -- nos exclusivamente y aquellos a quienes se agregó anfotericina al -- manejo, aunque en los últimos el desequilibrio hidroelectrolítico -- fue más pronunciado, en esa serie ningún paciente necesitó suspen -- sión del tratamiento. Heidemann y cols. (47) encontraron que admi -- nistrando dosis relativamente grandes de sodio a los pacientes tra -- tados con anfotericina B, la toxicidad renal puede ser prevenida o --

disminuida.

Ahora bien, en vista de que las infecciones por hongos, independientemente del agente etiológico, se presentan en pacientes neutropénicos como fiebre de origen desconocido y debido a la elevada mortalidad asociada a ellas (78% de los pacientes en nuestra serie murieron por causas atribuibles directamente a la infección por hongos), existe acuerdo en que los pacientes con fiebre y neutropenia en quien el tratamiento antibacteriano adecuado con doble o triple esquema de antibióticos no resuelvan el cuadro febril dentro de los 5 a 7 días posterior a su inicio, el tratamiento con anfotericina B debe ser instituido aún sin la demostración de agente micótico como factor etiológico (1,45). Algunos grupos recomiendan transfusiones de granulocitos cuando los pacientes neutropénicos con fiebre no han respondido al manejo anteriormente mencionado, para que ésto sea efectivo se requieren alrededor de 10×10^{10} granulocitos por transfusión por un mínimo de 4 días o hasta que la neutropenia se resuelva (22,48) aunque otros estudios controlados han demostrado que la transfusión de granulocitos no son de alguna utilidad o incluso pueden ser perjudiciales para el paciente (49).

Debido a que las infecciones por Cándida son con mucho las más-

Importantes por su frecuencia y severidad, actualmente se han dirigido los esfuerzos en prevenir las infecciones por este germen. Diferentes esquemas se han utilizado con resultados variables sin que uno u otro halla demostrado convincentemente ser superior. Las diversas modalidades incluyen ketoconazol, nistatina, anfotericina B más nistatina ambas por vfa oral (46,50,55). Nosotros administramos tópicamente nistatina en cavidad oral a todos nuestros pacientes -- oncohematológicos y ocasionalmente - ya que no contamos en el hospital con el medicamento - agregamos al manejo ketoconazol a dosis -- de 200 mg. dos veces al día.

ESTA COPIA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

. CONCLUSIONES.

- 1.- El tamaño de la muestra en el presente estudio no permite establecer conclusiones que pueden generalizarse a una población más grande de pacientes.
- 2.- Aunque la frecuencia de infecciones micóticas en este trabajo está por abajo de la reportada en la literatura internacional, los tipos de germen encontrados, su localización y complicaciones es similar a la reportada.
- 3.- La frecuencia de infecciones por hongos oportunistas diferentes de Cándida fue muy baja en la presente serie, es probable que este tipo de infecciones sea efectivamente poco frecuente en nuestro hospital. Sin embargo, es probable también que no se diagnostiquen debido a las dificultades inherentes a cada caso.
- 4.- Si las infecciones por hongos en este tipo de pacientes es poco frecuente en realidad, esto puede ser debido a manejos inadecuados para el proceso neoplásico de base (principalmente por falta de quimioterapia en nuestro hospital y falta de recursos económicos de nuestros pacien -

tes para adquirirla) lo que repercute en una menor frecuencia de efectos aplásiantes sobre médula ósea que determina que los enfermos fallozcan por efecto de cavidad neoplásica.

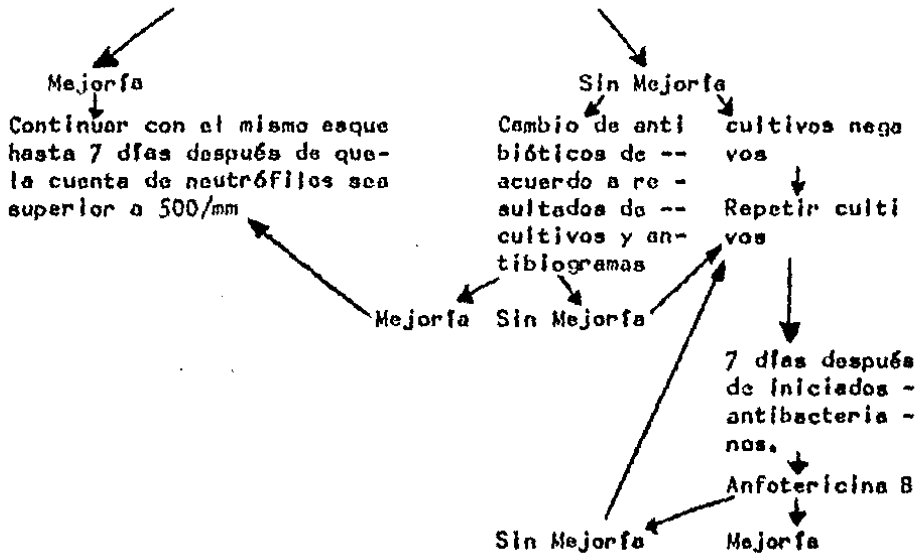
- 5.- Hasta el momento, los resultados con tratamiento antimicótico ha tenido resultados excelentes en los pacientes en quienes se establece el diagnóstico y se administra oportunamente el fármaco indicado en cada caso (anfotericina B, ketoconazol o nistatina).
- 6.- En el tratamiento profiláctico con nistatina, el medicamento debe ser deglutido y no únicamente administrarse en forma de colutorios.
- 7.- Las complicaciones inherentes al empleo de anfotericina B - pueden ser controladas y corregidas con vigilancia estrecha del paciente, mediante determinaciones de electrolitos séricos y creatinina sérica 3 veces por semana y depuración de creatinina una vez por semana.
- 8.- No existe experiencia en nuestra Unidad en cuanto a complicaciones secundarias a tratamiento con ketoconazol.

9.- Se propone el siguiente abordaje diagnóstico y terapéutico en los pacientes con fiebre y neutropenia:

Paciente con fiebre neutropenia:

- Cultivos de cavidades y excretas.
- Hemocultivos seriados.
- Cultivos de sitios sospechosos **

- Iniciar antibioticoterapia con Cefalosporina, Aminoglucósido, Penicilina anti-pseudomona.
- Agregar antibióticos razonablemente de acuerdo al sitio sospechoso de infección.



** La toma de muestras de sitios sospechosos es de vital importancia.

por lo que deberá abordar agresivamente desde el punto de vista diagnóstico a este tipo de pacientes, siempre con el objetivo de contar con la demostración del agente etiológico del proceso infeccioso. Los pacientes con sintomatología pulmonar serán sometidos a toma de cultivos mediante punción transcricoidea, fibroscopia de árbol bronquial y biopsia pulmonar a cielo abierto en ese orden, cuando la etiología del cuadro no se establezca con cada procedimiento

En caso de sintomatología esofágica, fibroscopia con toma de muestras para cultivos, examen directo y análisis histopatológico es el procedimiento de elección.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Pizzo P.A.: Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J.Ped.*--- 1981;98:341-354.
- 2.- Pickering L.K., Anderson D.C., Choi S., et al: Leukocyte function in the children with malignancy. *Cancer* 1975; 35; 1365--- 1371.
- 3.- Cline M.J.: Drugs and phagocytes. *N.Engl.J.Med.* 1974; 291: 1187-1188.
- 4.- Pickering L.K., Ericsson C.D. and Kohl S.: Effect of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity of polymorphonuclear leukocytes. *Cancer* 1978; 42: 1741-1746.
- 5.- Baehner R.L., Nelburger R.G., Johnson D.E. and Murrman S.M.: - Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes - from children with acute Lymphoblastic Leukemia receiving craniospinal irradiation: *N.Engl.J.Med.* 1973; 289: 1209-1213.
- 6.- Donaldson S.S., Glatstein E., and Vosti K.I.: Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 1978; 41: 1949--- 1958.
- 7.- Poplack D.G. and Blaese M.R.: The mononuclear Phagocytic system, en *Immunologic disorders of infants and children*: Stichm- E. and Fulginitti V., editors, 1980, W.B. Saunders Company, -- Philadelphia, pp: 109-126.

- 8.- Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S. and Freireich E.J.: --- Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with Acute Leukemia. *Ann.Intern.Med* 1966; 64: 328-340.
- 9.- Leuy R. and Kaplan H.S.: Impaired lymphocyte function in - untreated Hodgkin's disease. *N.Engl.J.Med.* 1974; 290: 181-186.
- 10.- Hersh E.M., Gutterman J.U. and Mauligit G.M.: Effect of - haematological malignancies and their treatment on host - defense factors. *Clin.Haematol.* 1976; 5: 425.
- 11.- Broder S. and Waldmann T.A.: The suppressor cell network - in cancer. *N.Engl.J.Med.* 1978; 299: 1281-1284.
- 12.- Stobo J.D., Paul S., Van Scoy R.E. and Hermans P.E.: Su - ppressor thymus-derived lymphocytes in fungal infection.- *J.Clin.Inv.* 1976; 57: 319-328.
- 13.- Gooch III W.M. and Fernbach J.: Immunoglobulins during -- the course of acute Leukemia in children . *Cancer* 1971;-- 28; 984-989.
- 14.- Siber G.R., Weitzman S.A., Aisemberg A.C., et al: Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment - for Hodgkin's disease. *N.Engl.J.Med.* 1978; 299: 442.
- 15.- Donaldson S.S. and Lennon R.A.: Alterations of nutritional status. Impact of chemotherapy on radiation therapy. *Cancer* 1979; 43: 2036-2052.
- 16.- Chang H.Y., Rodriguez V., Harboni G., et al: Causes of death in adults with acute Leukemia. *Medicine* 1976; 55: 259-268.
- 17.- DeGregorio M.W., Lee W.M.F., Linker Ch.A., et al: Fungal Infections in patients with acute Leukemia. *AmJ.Med.* 1982 73: 543-548.

- 18.- Emons C.W., Bitord C.H. and utz J.P.: Medical Micology ---
Leo and Fabiger, Philadelphia,1970,pp:30-35.
- 19.- Levine A.S., Schimpff C.C., Graw R.C., et al: Hematologic
malignancies and other management failure states: Progress
in the management of complicating infections. Semin. Hema-
toi 1974; 11: 141.
- 20.- Feigin R.D. and Shearer W.T.: Opportunistic infection in --
children. J.Ped. 1975; 87: 677-694.
- 21.- Inagaki J., Rodriguez V. and Bodey G.P.: Causes of death -
in cancer patients. Cancer 1974; 33: 568-573.
- 22.- Bodey G.P.: Infection in cancer patients. Am.J.Med. 1936;-
61(suppl 1A): 11-26.
- 23.- Bodey G.P.: Candidiasis in cancer patients.Am.J.Med. 1984;
Oct 30: 13-19.
- 24.- Brown A.E.: Neutropenia, fever and infection. Am.J.Med. -
1984; 76: 421-428.
- 25.- Kirkpatrick Ch.H.: Host factors in defense against fungal -
infections. Am.J.Med. 1984; Oct. 30: 1-12.
- 26.- Bodey G.P.: Fungal infection and fever of unknown origin -
in neutropenic patients. Am.J.Med. 1986; 80(suppl 5C): 112-
119.
- 27.- Eras P., Goldstein M.J. and Sherlock P.: Candida infection
of the gastrointestinal tract. Medicine 1972; 51: 367-378.
- 28.- Trier J.S. and Bjorkman D.J.: Esophageal, gastric, and ---
intestinal candidiasis. Am.J.Med. 1984; Oct.30: 39-43.

- 29.- Dreizen S.: Oral candidiasis. *Am.J.Med.* 1984; Oct. 30:28-33.
- 30.- Boday G.P.: Fungal infections complicating acute Leukemia. *J.Chron.Dis.* 1966; 19: 667-687.
- 31.- Mirsky H.S. and Cuttner J.: Fungal infection in acute Leukemia. *Cancer* 1972; 30: 348-352.
- 32.- Sandford G.R., Herz W.G., Wingard J.R., et al: The value - of fungal surveillance cultures as predictors of systemic - fungal infection. *J.Infect.Dis.* 1980; 142: 503-509.
- 33.- Filice G., Yu B. and Armstrong D.: Immunodiffusion and agglutination test for candida in patients with neoplastic disease: Inconsistent correlation of results with invasive -- infections. *J.Infect.Dis.* 1977; 135: 349-357.
- 34.- Weiner M.H., Yount T.W.J.: Mannan antigenemia in the diagnosis of invasive candidiasis. *J.Clin.Invest.* 1976; 58: 1045-1053.
- 35.- Carpentier F.M., Armstrong D.: Candida antigenemia, as detected by passive hemagglutination inhibition, in patients with disseminated candidiasis or candida colonization. *J.Clin. --- microbiol.* 1981; 13: 10-14.
- 36.- Lew M.A., Siber G.R., Donohue D.M., Maiorca F.: Enhanced --- detection with an enzyme-linked immunosorbent assay of candida mannan in antibody-containing serum after heat extraction.- *J.Infect.Dis.* 1982; 145: 45-56.
- 37.- Gold J.W.M.: Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic disease. *Am.J.Med.* 1984; 76: 458-463.
- 38.- Bler S.J., Keller R.J., Krivicky B.A. and Liftin A.J.: Esophageal moniliasis: A new radiographic presentation. *Am.J.- Gastroenterol.* 1985; 80: 734-737.

- 39.- Meyer R.D., Young L.S., Armstrong D. and Yu B.: Aspergillo-
sis complicating neoplastic disease. Am.J.Med. 1973;54: --
6-15.
- 40.- Geftter W.B., Albelda S.M., Talbot G.H., et al: Invasive pu_l
monary aspergillosis and acute Leukemia, Radiology 1985 ;
157:605-610.
- 41.- Pennington J.E. and Feldman N.T.: Pulmonary infiltrates
and fever in patients with hematological malignancy. ---
Am.J.Med. 1977; 62: 581-587.
- 42.- Jaffe J.P. and Maki D.G. : Lung biopsy in immunocompro-
mised patients. Cancer 1981; 48: 1144-1153.
- 43.- Fisher B.D., Armstrong D., Yu B. and Gold J.W.: Invasive
aspergillosis. Am.J.Med. 1981; 71: 571-576.
- 44.- Andrews Ch.P., Weiner M.H.: Aspergillus antigen detec-
tion in bronchoalveolar lavage fluid from patients with
invasive aspergillosis and aspergillomas. Am.J.Med. ---
1982; 73: 372-380.
- 45.- Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A., and Witebsky F.G.:
Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer --
patients with prolonged fever and granulocytopenia. --
Am.J.Med. 1982; 72: 101-110.
- 46.- Estey E., Maksimiuk A., Smith T., et al: Infection pro-
phylaxis in Acute Leukemia. Arch.Intern.Med. 1984; 144:
1562-1568.
- 47.- Heidemann H.Th., Gerkens J.F., Spickard A., et al : --
Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by --
salt repletion. AmJ.Med. 1983; 75: 476-481.

- 48.- Vogler W.R. and Winton E.F.: A controlled study of the -- efficacy of granulocyte transfusion in patients with neutropenia. *Am.J.Med.* 1977; 63: 548-555.
- 49.- Winston D.J., Ho W.G. and Gale R.P.: Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections: A controlled trial in ninety infectious granulocytopenic episodes. *Ann. Inter.Med.* 1982; 97: 509-515.
- 50.- Hansen R.M., Reiner N., Sohnle P.G., et al: Ketoconazole in the prevention of candidiasis in patients with cancer.- *Arch.Intern.Med.* 1987; 147: 710-712.
- 51.- Hann I.M., Corringham R., Keaney M., et al: Ketoconazole - versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients. *Lancet* 1982; Apr. 10: 826-829.
- 52.- Jones P.G., Kauffman C.A., Mc Auliffe L.S., et al: Efficacy of ketoconazole vs nystatin in prevention of fungal infections in neutropenic patients. *Arch.Intern.Med.* 1984; 144:549-551.
- 53.- Quintiliani R.,Owens N.,Quercia R., et al: Treatment and - prevention of oropharyngeal candidiasis. *Am.J.Med.* 1984;-- Oct.30: 44-48.
- 54.- Carpentier F.M.: Chemoprophylaxis of fungal infections. -- *Am.J.Med.* 1984; 76: 652-656.
- 55.- Shepp D.H., Klosterman A., Siegel M.S. and Meyers J.D.: --- Comparative trial of ketoconazole and nystatin for prevention of fungal infection in neutropenic patients treated in a protective environment. *J.Infect.Dis.* 1985; 152: 1257-1262.